

PYRIDO[1,2-a]PYRAZINE

aus

4 - PYRONCARBONSÄUREDERIVATEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Manfred Beuttenmüller

aus Stuttgart

Berlin 1969

PYRIDO[1,2-a]PYRAZINE

aus

4 - PYRONCARBONSÄUREDERIVATEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Manfred Beuttenmüller

aus Stuttgart

Berlin 1969



Als Dissertation angenommen am:

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juni 1969

Tag der Promotion: 14. Juli 1969

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Schenck

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Fritz Eiden,

Direktor des Pharmazeutischen Institutes
der Freien Universität Berlin, auf dessen
Veranlassung und unter dessen Leitung die
vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, dan-
ke ich für seine wertvolle und großzügige
Hilfe sehr herzlich.

Meinen Eltern in herzlicher
Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548620_0004

Inhaltsübersicht

Theoretischer Teil

1. Einleitung	2
2. Umsetzungen von Chelidonsäure mit Diaminen	11
3. Umsetzungen mit 6-Phenyl-4-pyron- 2-carbonsäureester	41
4. Umsetzungen mit Chromon-2-carbonsäureester	69
5. Darstellung und Umsetzungen von Chromon-3-glyoxylsäureester	75
6. Zusammenfassung	81

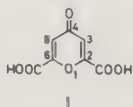
Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	83
--	----

T H E O R E T I S C H E R T E I L

1. Einleitung

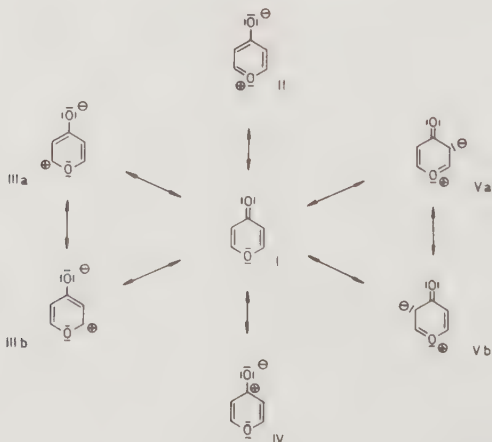
1839 wurde von Probst¹⁾ die Chelidonsäure (**1**) (4-Pyron-2,6-dicarbonsäure) aus Schöllkraut (*Chelidonium majus*) isoliert. Damit wurde zugleich eine neue Klasse heterocyclischer Verbindungen aufgefunden: die **Y** - oder 4-Pyrone.



Zum Studium der Eigenschaften der 4-Pyrone und zur Aufklärung der lange Zeit umstrittenen Struktur dieser Verbindungen wurde seitdem eine große Zahl von Untersuchungen durchgeführt, die heute folgende Vorstellungen von der Struktur und der Reaktivität der 4-Pyrone vermitteln²⁾:

1.1. Struktur der 4-Pyrone

Der wahre Zustand des Moleküls und seine Reaktionsfähigkeit erfordern eine Beschreibung mit Hilfe mehrerer Grenzformeln (**I-V**)



1) J.Probst, Liebigs Ann. Chem. 29, 113 (1839)

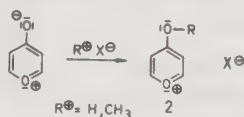
2) Zusammenfassung bei:

L.F.Cavalieri, Chem. Rev. 41, 525 (1947)

N.Campbell in E.H.Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Vol.IV/B, S. 821, Elsevier Publishing Amsterdam 1959

Die gebräuchliche Formulierung als zweifach ungesättigtes Keton (I) gibt die chemischen Eigenschaften des Moleküls nur unvollständig wieder. Sowohl die Carbonylgruppe als auch die Doppelbindungen zeigen nur in Ausnahmefällen die für sie typischen Reaktionen wie z.B. die Bildung von Oximen oder die Anlagerung von Halogenen.

Diese Beobachtungen sprechen für eine Formulierung des 4-Pyrone als aromatisches System (II)^{3,4)}. Außerdem erklärt diese Formulierung die Bereitschaft des 4-Pyrone, mit starken Säuren³⁾ und Alkylierungsmitteln⁵⁾ Pyryliumsalze 2 zu bilden.



Auch die Anwendung des Vinylogieprinzips⁶⁾ trägt zur Erklärung des Reaktionsverhaltens der 4-Pyrone bei. Als vinyloge Lactone vermögen 4-Pyrone ebensowenig Carbonylreaktionen einzugehen wie andere Carbonsäurederivate; nucleophile Reagenzien greifen erwartungsgemäß am Kohlenstoffatom 2 bzw. 6 an (III)

1.2. Umsetzungen von 4-Pyronen mit nucleophilen Reagenzien

1.2.1. Reaktionen mit CH-aciden Verbindungen

Weniger begünstigt, jedoch nicht ganz reaktionsunfähig ist offensichtlich das Kohlenstoffatom 4 gegenüber nucleophilen Umsetzungen (IV). Entgegen sonstigen Erfahrungen konnte jedoch in neuerer Zeit gezeigt werden, daß 4-Pyrone mit bestimmten CH-aciden Verbindungen Aldolkondensationsprodukte bilden können.

3) J.N.Collie, T.Tickle, J.chem.Soc.(London) 75,715 (1899)

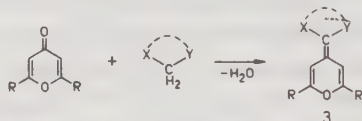
4) Zusammenfassung bei:

K.Dimroth in "Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie" Bd.III, S.239, Verlag Chemie, Weinheim 1960

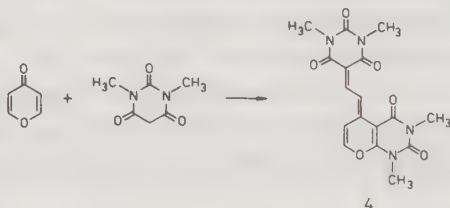
5) F.Kehrmann, A.Duttenhöfer, Ber.dtsch.chem.Ges. 39,1299(1906)
A.Baeyer, Ber.dtsch.chem.Ges. 43,2338 (1910)

6) L.Claissen, Ber.dtsch.chem.Ges. 59,144 (1926)
Zusammenfassung bei: R.C.Fuson, Chem.Rev. 16,1 (1935)

So fanden Woods⁷⁾, Eiden⁸⁾ sowie Ohta⁹⁾ und Brooker u. Mit-
arb.¹⁰⁾, daß 4-Pyrone in Acetanhydrid mit CH-aciden Verbindungen - so z.B. Malodinitril oder Barbitursäuren - zu sog.
4-Pyranylidenverbindungen **3** reagieren können.

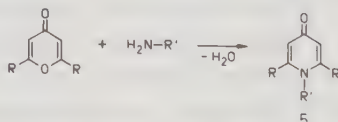


Eiden und Fenner¹¹⁾ konnten nach der Umsetzung von unsubstituiertem 4-Pyron mit Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid den roten Farbstoff **4** isolieren, der durch Angriff der CH-aciden Verbindung sowohl an der Carbonylgruppe als auch am Kohlenstoffatom 2 entstanden war.



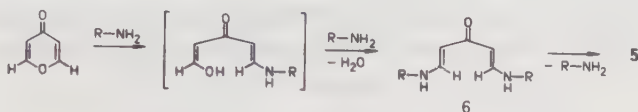
1.2.2. Umsetzungen mit Aminen

4-Pyrone können mit Ammoniak und primären Aminen in die vinylogenen Amide, die sog. 4-Pyridone **5**, umgewandelt werden¹²⁾.



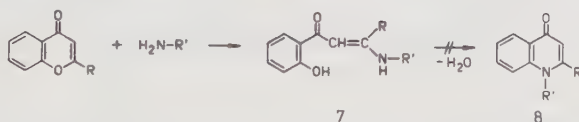
-
- 7) L.L.Woods, J.Amer.chem.Soc. 80,1440 (1958)
 8) F.Eiden, Vortrag Hauptvers. Dtsch. Pharmaz. Ges. 1959
 ref.: Dtsch.Apotheker-Ztg. 99,987 (1959)
 9) M.Ohta,H.Kato, Bull.chem.Soc.Japan 32,707 (1959)
 10) L.G.S.Brooker,F.G.Webster, U.S.Pat. 2.965.486 Dec.20(1960)
 ref.: C.A. 55,8132 (1961)
 11) F.Eiden,H.Fenner, Chem.Ber. 101,3403 (1968)
 12) Übersicht in:
 H.Meislich in E.Klingsberg, The Chemistry of Heterocyclic
 Compounds - Pyridine and Its Derivates, Vol.III, S.549ff.
 Interscience Publishers, New York - London 1962

Im Gegensatz zu früheren Arbeiten²⁾ kann man den Ablauf dieser Reaktion in einem von Conley¹³⁾ bzw. Garratt¹⁴⁾ vorgeschlagenen Schema wiedergeben.



Unter Ringöffnung reagiert 4-Pyron mit zwei Äquivalenten Amin zu Derivaten des Bis-formylacetons **6**, die in saurem Milieu ein Äquivalent Amin abspalten und Ringschluß zum 4-Pyridon (R=H) eingehen. Sowohl Borsche und Bonacker¹⁵⁾ als auch Campbell¹⁶⁾ sowie Conley¹³⁾ und Garratt¹⁴⁾ haben die bei dieser Reaktion als Zwischenprodukte formulierten Bis-aminovinylketone **6** isoliert.

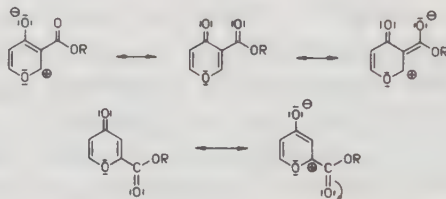
Sekundäre Amine reagieren in derselben Weise zu ringoffenen Derivaten, doch kann naturgemäß hier kein Ringschluß mehr stattfinden¹⁷⁾. Unter Einwirkung desamins wird das 4-Pyron in einzelne Bruchstücke aufgespalten, u.a. in Aceton¹⁸⁾. Benzo-4-pyrone reagieren mit Aminen unter Ringaufspaltung zu Aminovinylketonen **7**¹⁹⁾; ein nachfolgender Ringschluß zu 4-Chinolonen vom Typ **8** ist bisher nicht beobachtet worden.



- 13) R.T.Conley, E.Nowoswiat, W.G.Reid, Chem.and Ind. 1959, 1157
- 14) S.Garratt, J.org.Chemistry 28, 1886 (1963)
- 15) W.Borsche, I.Bonacker, Ber.dtsch.chem.Ges. 54, 2678 (1921)
- 16) K.N.Campbell, A.B.Spooner, B.K.Campbell, Abstracts of the 118th National Meeting of the American Chemical Soc.(1950)
- 17) In analoger Weise verlaufen Reaktionen mit Pyranilydenverbindungen (Formel 3 S.4); mit primären Aminen entstehen N-Heterocyclen, sog. Pyridinyliden-Derivate, mit sekundären Aminen können unter Ringaufspaltung Bis-enamine entstehen.
M.Peglow, Dissertation 1969
- 18) L.Haitinger, A.Lieben, Mh.Chem. 6, 297 (1885)
- 19) W.Baker, V.Butt, J.chem.Soc. (London), 1949, 2142
Ch.W.Winter, C.S.Hamilton, J.Amer.chem.Soc. 74, 3999 (1952)

1.3. 4-Pyron-carbonsäuren

Die Kohlenstoffatome 2 und 6 in 4-Pyronen - als vinyloge Carbonsäure-Derivate - zeigen elektrophilen Charakter. Diese Eigenschaft wird durch elektronenanziehende Substituenten wie Carboxyl- und Carbalkoxylgruppen verstärkt²⁰⁾.



Die 4-Pyron-carbonsäuren bzw. ihre Ester²¹⁾ lassen sich in drei Gruppen gliedern (siehe Tab.1):

A. Pyrone mit einer Carboxylgruppe

B. Pyrone mit zwei Carboxylgruppen

C. Pyrone mit einer oder zwei Carboxylgruppen und

anderen Substituenten.

-
- 20) F.Brody, Ph.R.Ruby in E.Klingsberg, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds - Pyridine and Its Derivates*, Vol.I, S.181ff, Interscience Publishers, New York 1960
- 21) Literaturangaben zur Darstellung: Anm. 22) - 37)
- 22) K.Heyns, G.Vogelsang, *Chem.Ber.* **87**, 1440 (1954)
- 23) Z.J.Vejdelek, V.Treka, O.Chyba, H.Chybowa, *Chem.Listy* **47**, 575 (1953)
ref.: C.A. **49**, 306 (1955)
- 24) E.R.Riegel, f.Zwilmeyer, *Org.Syntheses Coll.Vol.II*, S.126 New York 1948
R.Willstätter, R.Pummerer, *Ber.dtsch.chem.Ges.* **37**, 3737 (1904)
- 25) A.Peratoner, B.Strazzeri, *Gazz.chim.ital.* **21**, 293 (1891)
- 26) L.C.Dorman, *J.org.Chemistry* **32**, 4105 (1967)
- 27) W.Borsche, W.Peter, *Liebigs Ann.Chem.* **453**, 148 (1927); vgl. H.Schiefer, G.Henseke, *Angew.Chem.* **77**, 547 (1965)
- 28) L.Neelakantan, *J.Indian Inst.Sci.* **31A**, 51 (1949);
ref.: C.A. **47**, 5941 (1953)

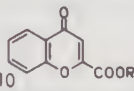
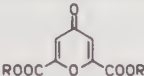
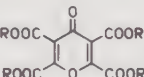
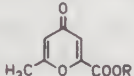
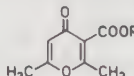
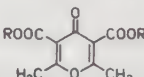
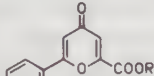
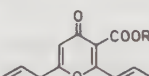
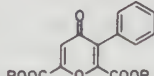
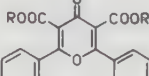
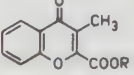
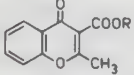
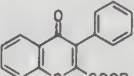
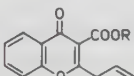
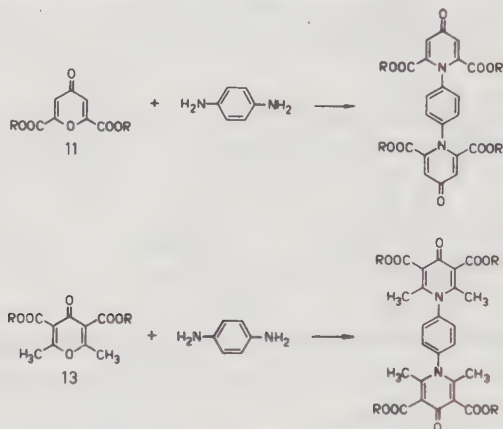
Typ	Carboxylgruppen in	
	2- bzw. 2- u. 6-Stellung	3- bzw. 3- u. 5-Stellung
A	 22) 9	
	 23) 10	
B	 24) 1 R= H 11 R= C ₂ H ₅	 25)
C	 26) H ₃ C	 31) H ₃ C
		 32) H ₃ C
	 27) 12	 33)
		 34)
	 28)	 35)
	 29)	 36)
	 30)	 37)

Tabelle 1

Das unterschiedliche Reaktionsverhalten von 4-Pyronen, die in 2- und 6-Stellung Carboxylgruppen tragen, und solchen, bei denen die 3- und 5-Stellungen durch Carboxylgruppen substituiert sind, zeigen die Untersuchungen von Ettel und Hebky³⁸⁾.

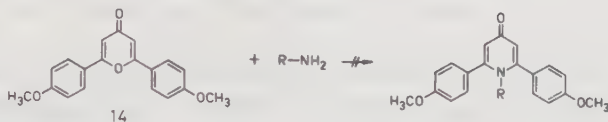


Beide Verbindungen reagieren mit dem Diamin prinzipiell in gleicher Weise zu einem Bis-pyridonderivat; **11** jedoch nur mit einer Ausbeute von 7%; bei **13** dagegen ließ sich das Bis-pyridonderivat mit 78% Ausbeute isolieren. Auch die Untersuchung von Hebky³⁹⁾ zeigt die erhöhte Reaktivität der

- 29) Recherches & Documentation Chimiques, Fr.Pat. 1223531, 17.Juni (1960)
ref.: C.A. 56, P 3462 (1962); vgl. auch Ann. 30)
- 30) V.A.Zagorevskij, D.A.Zykov, E.Orlova, Ž.obšč.Chim. 31,568 (1961)
ref.: C.A. 55,25937 (1961); vgl. auch Ann. 29)
- 31) F.Feist, Liebigs Ann.Chem. 257,253 (1890)
- 32) M.Conrad, M.Guthzeit, Ber.dtsch.chem.Ges. 19,19 (1886)
- 33) D.M.Barroso, J.Pascual, J.Sistaré, An.Real Soc.espan.Fisica Quim., Ser.B, 53,659 (1957); ref.: C.A. 54,3400 (1960)
- 34) K.Balenovic, R.Munk, Arhiv Khem. 18,41 (1946);
ref.: C.A. 42,2926 (1948)
- 35) G.Traverso, Ann.chimica 45,695 (1955)
- 36) G.H.Jones, J.B.D.Mackenzie, A.Robertson, W.B.Whalley, J.chem. Soc. (London) 1949, 562
- 37) E.Ziegler, K.Mayr, U.Rossmann, Mh.Chem. 92,296 (1961); vgl.: G.Michler, Vortrag Hauptvers.Dtsch.Pharmaz.Ges. 1967;
ref.: Dtsch.Apotheker-Ztg. 107,1410 (1967)
- 38) V.Ettel, J.Hebky, Collect.czechoslov.chem.Comm. 15,639 (1950)
ref.: C.A. 46,504 (1952)
- 39) J.Hebky, Collect.czechoslov.chem.Comm. 16,348 (1951)
ref.: C.A. 47,3310 (1953)

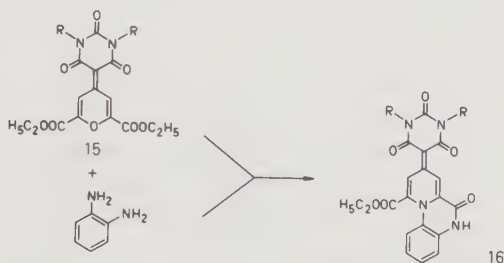
4-Pyron-3-carbonsäuren im Vergleich zu 4-Pyron-2-carbonsäuren oder unsubstituiertem 4-Pyron.

Im Gegensatz zu den Carboxylgruppen vermindern Elektronen liefernde Substituenten die Reaktionsfähigkeit von 4-Pyronen gegenüber nucleophilen Reagenzien. So fanden Elkaschef und Nosseir⁴⁰⁾, daß sich 2,6-Di-p-methoxyphenyl-4-pyron (**14**) mit Aminen nicht umsetzen läßt.



Gegenüber zahlreichen Umsetzungen von Chelidonsäure (**1**) mit aliphatischen und aromatischen Aminen^{12,20)} sind Reaktionen mit Diaminen in der Literatur kaum beschrieben. Wie erwähnt konnten Ettel und Hebky³⁸⁾ Chelidonsäurediäthylester (**11**) mit p-Phenylendiamin in geringer Ausbeute zu einem Bis-pyridon umsetzen. Aus **1** bzw. **11** und o-Phenylendiamin konnten jedoch m.W. bisher definierte Reaktionsprodukte nicht erhalten werden⁴²⁾.

Dagegen ist es gelungen, Pyranylidencarbonsäureester vom Typ **15** mit o-Phenylendiamin zu "Pyridinyliden-benzo-pyrazanonen" **16** zu kondensieren⁴⁴⁾.



40) M.A.Elkaschef, M.H.Nosseir, J.Amer.chem.Soc. 82,4344(1960); dagegen lassen sich 2,6-Diphenyl-4-pyrone mit primären Aminen bei geeigneter Aufarbeitung zu den entsprechenden 4-Pyridonen umsetzen (vgl. Anm.41).

41) G.Soliman, I.El-Kholi, J.chem.Soc. (London) 1954,1755

42) P.Peter (Anm. 43) hat zwar nach der Umsetzung von **11** mit o-Phenylendiamin ein rotes Reaktionsprodukt erhalten, ohne jedoch eine Formulierung anzugeben.

43) P.Peter, Dissertation Marburg 1965

44) F.Eiden, P.Peter, Arch.Pharmaz. 299,139 (1966)

Nach Angaben von Schwab⁴⁵⁾ soll durch Reaktion von Chelidonsäure (1) mit Äthylendiamin ein "Pyrido-piperazinon" 17⁴⁶⁾ entstehen.



Ich habe das Reaktionsverhalten der Chelidonsäure und anderer 4-Pyronecarbonsäuren gegenüber aromatischen und aliphatischen Diaminen sowie Aminophenolen bzw. Aminoalkoholen untersucht. Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sind in der vorliegenden Arbeit zusammengefaßt.

45) A.W.Schwab, J.Amer.chem.Soc. 76, 1189 (1954)

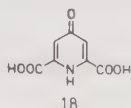
46) Nach dem Ring-Index⁴⁷⁾ sind die Verbindungen vom Typ 16 bzw. 17 richtiger als Pyrido[1,2-a]chinoxalin- bzw. Pyrido[1,2-a]pyrazinderivate zu bezeichnen.

47) y.M.Patterson, L.T.Capell, D.F.Walker, "The Ring Index", 2nd Edit., The American Chemical Society, Washington 1960

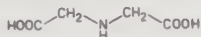
2. Umsetzungen von Chelidonsäure (1) mit Diaminen

2.1. Reaktionen mit Äthylendiamin

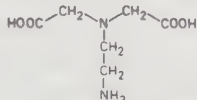
Im Rahmen von Untersuchungen über die Inaktivierung von Metallen, die in Spuren als Verunreinigungen in pflanzlichen Ölen vorkommen, konnten Schwab und Mitarb.⁴⁸⁾ die größte Wirkung bei N-haltigen Verbindungen feststellen, die in α -Stellung zum Stickstoff Carboxylfunktionen tragen. Als besonders wirksam bei Spuren von Cu- und Fe-Ionen erwies sich die Chelidamsäure (18), die diese Ionen chelatartig bindet⁴⁹⁾.



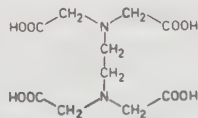
Ebenfalls zur Komplexbildung mit Metallionen befähigte Säuren sind die schon seit längerer Zeit als Komplexe⁵⁰⁾ bekannten Amino-polycarbonsäuren, die sich von der Iminodiessigsäure ableiten und vielseitige Verwendung in der Analytik gefunden haben.



Iminodiessigsäure



(2-Aminoäthylimin)-diessigsäure



Äthylendiamintetraessigsäure
Ae DTA

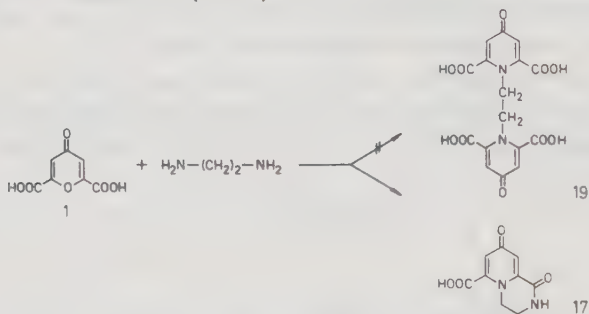
Innerhalb der Verbindungsklasse der Komplexe kommt der Äthylendiamintetraessigsäure auf Grund der besonderen Stabilität der von ihr gebildeten Komplexe die größte Bedeutung zu.

48) A.W.Schwab, P.M.Cooney, C.D.Evans, J.C.Cowan, J.Amer.Oil Chemists' Soc. 30, 77 (1953)

49) J.H.Gorvin, J.chem.Soc. (London) 1944, 25
A.K.Majumdar, S.P.Bag, Z.analyt.Chem. 185, 435 (1962)

50) Zusammenfassende Darstellung bei:
G.Schwarzenbach, H.Flaschka, Die komplexometrische Titration, 5.Aufl., F.Enke Vlg. Stuttgart 1965

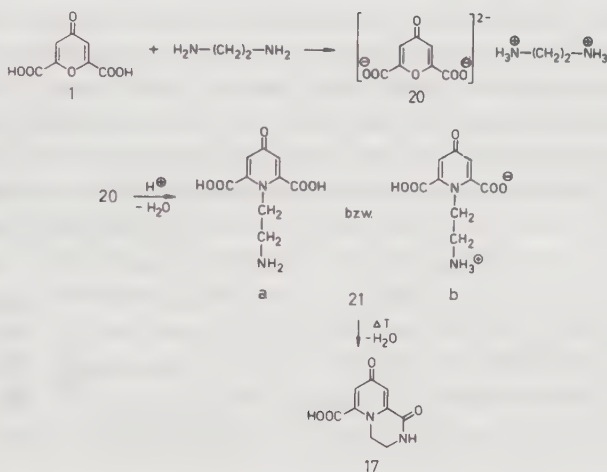
2.1.1. Ähnlich gebaute Verbindungen sollten in Bezug auf ihre Fähigkeit zur Komplexbildung ähnliche Eigenschaften wie AeDTA zeigen. Es lag deshalb der Gedanke nahe, Chelidonsäure (1) mit Äthylendiamin zum 1,1'-Äthylen-bis-(2,6-dicarboxy-4-pyridon) (19) umzusetzen, um eine noch größere Wirksamkeit als die der Chelidamsäure (18) zu erzielen.



Versuche dieser Art von Schwab⁴⁵⁾ führten nicht zu dem gewünschten Bis-pyridon 19, sondern ergaben nach Angaben des Autors die 1,3,4,8-Tetrahydro-1,8-dioxo-2H-pyrido[1,2-a]-pyrazin-6-carbonsäure (17)⁵¹⁾. Nach seinen Angaben soll dieses Produkt aus einer wäßrigen Lösung eines Salzes aus äquimolaren Mengen Chelidonsäure und Äthylendiamin beim Ansäuern mit verd. Salzsäure erhalten werden. Es soll sauer reagieren, nicht unterhalb 300° schmelzen und im UV-Spektrum Absorptionsmaxima bei 232 und 272 nm zeigen. Für das IR-Spektrum gibt Schwab mehrere charakteristische Banden mit folgender Zuordnung an: 3236/cm (subst. Amid), 1712 und 1695/cm (Carbonylschwingungen der Carboxyl- bzw. der Amidgruppe) und 1634/cm (mögliche Bande eines Zwitterions).

- 51) Das der Verbindung 17 zugrundeliegende Ringsystem der Pyrido[1,2-a]pyrazine ist seitdem von mehreren Autoren beschrieben worden:
 R.E.Paul, P.J.C.Buisson, Engl.Pat. 763990;
 ref.: C.A. 52,2098 (1958)
 K.Winterfeld, K.Küllmar, W.Göbel, Chem.Ber. 92,1510 (1959)
 M.E.Freed, A.R.Day, J.org.Chemistry 25,2108 (1960)
 C.P.Krimmel, U.S.Pat. 2.999.860, Sept.12, 1961;
 ref.: C.A. 56,4780 (1962)
 F.Kröhnke, H.Schnegelberger, W.Weis, Chem.Ber. 97,3566 (1964)
 A.L.Lourrie, A.R.Day, J.med.Chem. 9,311 (1966)

2.1.2. Im Zusammenhang mit Untersuchungen an 4-Pyridonderivaten hat Peter⁴³⁾ die Schwabsche Vorschrift nachgearbeitet und gibt an, daß er zwei voneinander verschiedene Produkte A und B isolieren konnte. Substanz B (Schmp. 300-5⁰) soll aus A (Schmp. 255⁰) durch Sublimation gewonnen werden und ein Äquivalent Wasser weniger enthalten. Die UV-Spektren der Substanzen zeigen gleichen Kurvenverlauf; das Hauptmaximum von B (260 nm) ist jedoch gegenüber dem von A (272 nm) um etwa 10 nm hypsochrom verschoben. Auf Grund dieser Ergebnisse und der IR-Spektren schlägt Peter folgenden evt. möglichen Reaktionsweg vor:



1. Bildung des Äthylendiaminsalzes der Chelidonsäure (20) und Umwandlung in die N-(β-Aminoäthyl)-chelidamsäure (21a) bzw. das entsprechende Betain 21b. 2. Abspaltung von Wasser und Ringschluß zum Lactam 17.

Man sollte annehmen, daß das IR-Spektrum des Lactams drei Carbonylbanden zeigt: eine bei etwa 1720/cm (α,β-ungesättigte Säure) und zwei Amid-I-Banden zwischen 1680 und 1630/cm (6-Ring-Lactam und 4-Pyridon⁵²⁾). Ferner sollte bei etwa 3300/cm eine charakteristische NH-Bande auftreten.

Die IR-Spektren der Peterschen Substanzen A und B zeigen

52) K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Nankodo Company Ltd., Tokyo, 1962, S. 207

übereinstimmend Banden bei 1722 und 1642/cm, jedoch keine NH-Valenzschwingungen, was dafür spricht, daß Peter das Lactam 17 nicht isoliert hat.

2.1.3. Ich habe nun ebenfalls die Schwabsche Vorschrift nachgearbeitet, um die Ergebnisse der Arbeiten von Schwab und Peter zu überprüfen und gegebenenfalls den Reaktionsverlauf mit den dabei entstehenden Produkten aufzuklären.

Nach der Umsetzung von Chelidonsäure mit Äthylendiamin in einer siedenden äthanolischen Suspension⁵³⁾ konnte ich kleine, farblose Nadelchen mit einem Schmelzpunkt von 242-5° isolieren. Analysen und IR-Spektrum (breite, intensive Bande bei 3000/cm) bestätigten die Formulierung des Äthylendiaminsalzes nach 20. Aus einer konzentrierten, wäßrigen Lösung von

20 ließ sich durch Zugabe von 10%iger Salzsäure ein farbloses Produkt ausfällen, das nach Trocknen über P₂O₅ einen Schmelzpunkt von 248-50° zeigte. Aus mehreren Ansätzen konnten jedoch keine einheitlichen Produkte isoliert werden.

Auch traten in den IR-Spektren weder NH-Valenzschwingungen noch Amid-I-banden auf, sondern vielmehr Banden bei 3600 und 3480 bzw. 1730 und 1630/cm, die mit denen der Chelidonsäure identisch sind. Die Maxima der UV-Spektren bei 221 und 270 nm (Petersche Substanz A: 222 und 272 nm) entsprechen ebenfalls denen der Chelidonsäure⁵⁴⁾. Somit haben Peter und ich beim Behandeln des Salzes 20 mit Säure nicht das Lactam 17, sondern Chelidonsäure erhalten⁵⁵⁾.

2.1.4. Im Laufe meiner Untersuchungen wurde mir eine Arbeit von Garkuša⁵⁷⁾ bekannt, der angibt, nach der Umsetzung von Chelidonsäure mit Äthylendiamin in Essigsäure und Versetzen mit verd. Salzsäure das Lactam 17 mit einem Schmelz-

53) Nach Angaben Schwabs soll in einer äthanolischen Lösung gearbeitet werden; Chelidonsäure ist jedoch in Äthanol nahezu unlöslich.

54) E.R.Riegel, M.C.Reinhard, J.Amer.chem.Soc. 48, 1334 (1926)

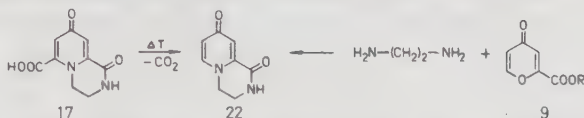
55) Unter denselben Bedingungen erhielten Tsuji und Mitarb.⁵⁶⁾ aus chelidonsauren Biguaniden ebenfalls Chelidonsäure anstelle der gewünschten 4-Pyridonderivate

56) T.Tsuji, H.Momona, T.Ueda, Chem.pharmac.Bull. (Tokyo) 16, 799 (1968)

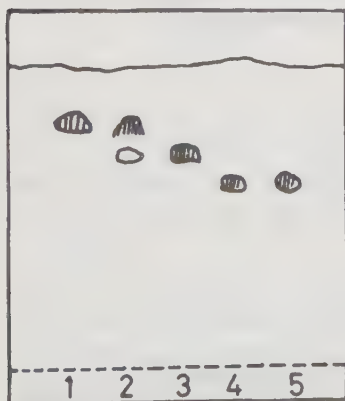
57) G.A.Garkuša, Ž.org.Chim. 1, 2222 (1965);
ref.: C.A. 64, 11209 (1966)

punkt von 335-8° isoliert zu haben. Er beschreibt ferner zwei Möglichkeiten der Decarboxylierung des Lactams **17** zum 3,4-Dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1,8-dion (**22**).

22 soll ebenfalls durch Umsetzung von Komansäureäthylester (**9**) mit Äthylendiamin erhalten werden⁵⁸⁾.



Ich habe diese Angaben nachgearbeitet und in guten Ausbeuten die von Garkuša⁵⁷⁾ beschriebenen Produkte erhalten. Wie ein Dünnschichtchromatogramm (Abb. 1) zeigte, enthielt das nach Schwab dargestellte Reaktionsprodukt nur Spuren des Lactams **17**, das in reiner Form nach der Methode von Garkuša erhalten werden konnte. Auch nach dem Chromatogramm ist das decarboxylierte Lactam **22** - in Übereinstimmung mit den Angaben Garkušas - identisch mit dem Reaktionsprodukt aus **9** und Äthylendiamin.



- 1: Chelidonsäure
- 2: Reaktionsprodukt nach Schwab
- 3: Lactam **17** nach Garkusa
- 4: decarboxyliertes Lactam
- 5: Reaktionsprodukt aus **9** und Äthylendiamin

Abb. 1 Dünnschichtchromatogramm der Reaktionsprodukte von Chelidonsäure und Äthylendiamin

Fließmittel: Äthanol/konz. Ammoniaklösung/Wasser
80:4:16⁶⁰⁾

58) Von Garkuša und Mitarb.⁵⁹⁾ wurde kürzlich die Darstellung der N-(β-Aminoäthyl)-komanamsäure aus Komansäure und Äthylendiamin beschrieben.

59) G.A. Garkuša, G.A. Khutornenko, N.A. Kurakina, *Ž. org. Chim.* **3**, ref.: C.A. 68, 29530 (1968) 1699 (1967)

60) F. Eiden, *Dtsch. Apotheker Ztg.* 101, 318 (1961)

2.1.5. Das UV-Spektrum des nach den Angaben Garkusas dargestellten Lactams **17** (Abb. 2) zeigt - wie von Schwab angegeben - bei 272 nm ein Hauptmaximum in Form einer sehr flachen Absorptionsbande und ein weiteres Maximum bei 232 nm. Wird **17** in Schwefelsäure gemessen, so erfolgt eine für 4-Pyridone ungewöhnliche Verschiebung des Hauptmaximums um 8 nm zum Sichtbaren⁶¹⁾. Das Spektrum von **22** (Abb. 2) weist außer dem Hauptmaximum bei 262 nm eine Schulter bei 295 nm auf. Bei Messung in Schwefelsäure tritt dieselbe Verschiebung des Maximums zum Langwelligen ein, die auch bei **17** beobachtet wurde.

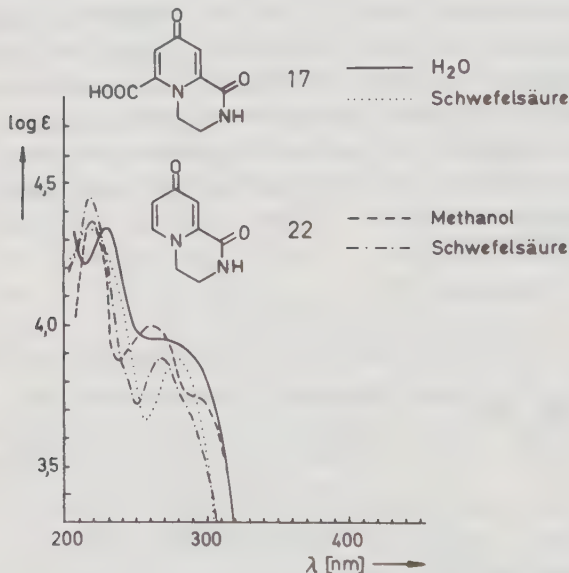


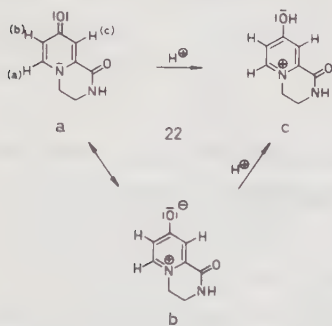
Abb. 2 UV-Spektren von den Verbindungen **17** u. **22**

Das IR-Spektrum von **17** zeigt wie erwartet im Bereich der Carbonyl-Valenzschwingungen drei Banden bei 1710, 1685 und 1630/cm sowie eine scharfe Bande bei 3240/cm (NH). Im Spektrum der decarboxylierten Verbindung **22** ist naturgemäß die Carbonylbande bei 1710/cm verschwunden; die NH-Bande (3200/cm) ist zu kleineren Wellenzahlen verschoben.

61) vgl. S.F.Mason, J.chem.Soc. (London) 1959,1247

Zum Beweis für die Struktur des Lactams **17** bzw. der decarboxylierten Verbindung **22** habe ich die NMR-Spektren herangezogen. Die gute Löslichkeit von **22** sowohl in Wasser als auch in Trifluoressigsäure erwies sich als vorteilhaft für einen Spektrenvergleich.

Das in deuteriertem Wasser aufgenommene Spektrum von **22** weist ein mehrfach aufgespaltenes Signal bei 3,5 - 3,8 bzw. 4,0 - 4,3 ppm auf, das den vier Methylenprotonen zugeordnet werden kann. Bei 6,47 ppm erscheint ein Doppeldublett ($J=7$ bzw. 3 Hz); bei 6,98 bzw. 7,72 je ein Dublett. Das Protonenverhältnis beträgt 2:2:1:1. Mit Hilfe der Kopplungskon-



stanten lassen sich die Vinylprotonen a, b und c eindeutig zuordnen (vgl. Tab. 2). Das Doppeldublett entspricht dem Proton b, das sowohl mit dem Proton a als auch mit c koppelt. Auf Grund der Aufspaltung von 7 Hz, die auch sonst bei olefinischen Protonen in 1,2-Stellung gefunden wird, läßt sich das Dublett bei

7,72 ppm dem Proton a zuordnen. Proton c erscheint als Dublett bei 6,98 ppm. Die Aufspaltung von $J=3$ Hz entspricht der Kopplung von metaständigen, aromatischen Protonen, was für eine gewisse Aromatisierung des Pyridonrings spricht (**22b**).

In Trifluoressigsäure gemessen (Abb. 3) erscheinen die Signale der Vinylprotonen um etwa 1 ppm zu tieferem Feld verschoben (vgl. Tab. 2). Die Verschiebung deutet darauf hin, daß in saurer Lösung Aromatisierung unter Ausbildung der Struktur **22c** eintritt. Wie das Protonenverhältnis von 2:2:1:1:2 zeigt, wird bei 8,52 ppm außer dem Proton a ein weiteres Proton registriert, das dem NH-Proton zugeordnet werden kann.

Mit derselben chemischen Verschiebung erscheint das NH-Proton auch in dem in Trifluoressigsäure aufgenommenen Spektrum des Lactams **17** (Abb. 4). Die Vinylprotonen werden als Dubletts ($J=3$ Hz) bei 8,14 bzw. 8,35 ppm registriert, jedoch

ist eine Zuordnung nur durch Vergleich mit den entsprechenden Signalen der decarboxylierten Verbindung **22** möglich (Tab. 2).

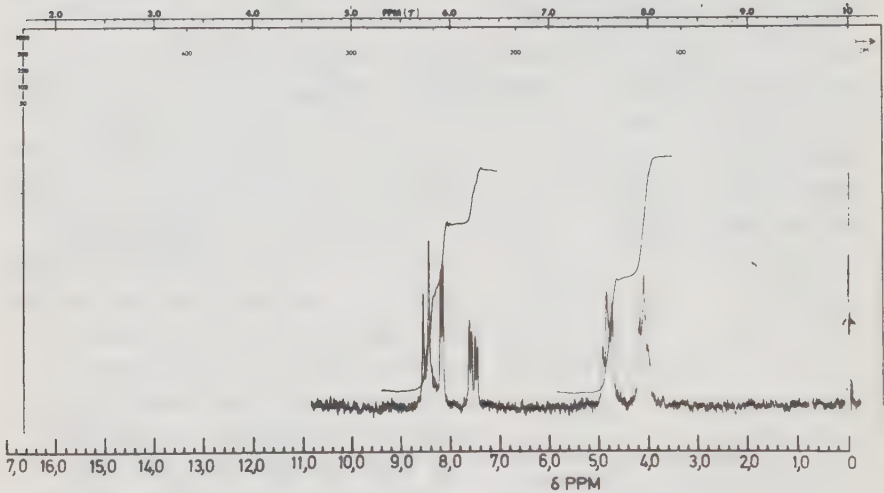


Abb. 3: NMR-Spektrum der Verbindung **22** in CF_3COOH

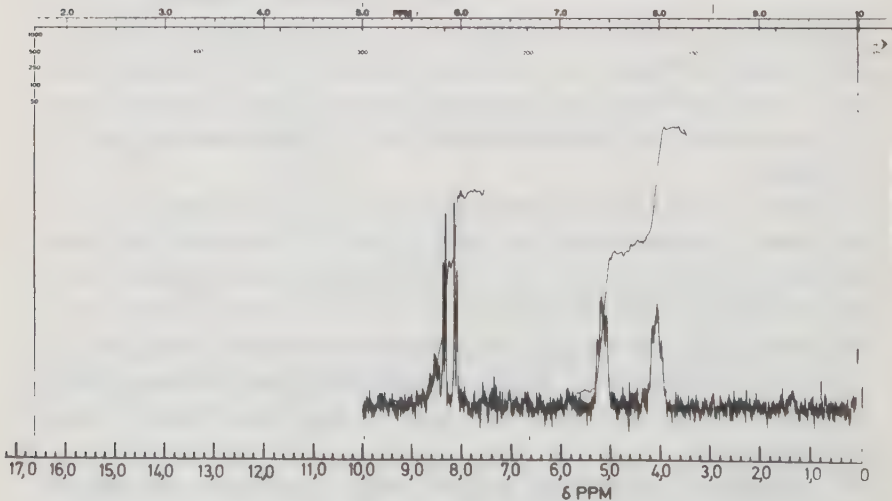
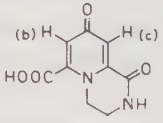
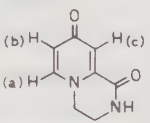


Abb. 4: NMR-Spektrum des Lactams **17** in CF_3COOH

Verbindung	Lösungs- mittel	Protonen		
		a	b	c
 17	CF ₃ COOH	—	8,14	8,35
 22	D ₂ O	7,72	6,47	6,98
	CF ₃ COOH	8,52	7,56	8,2

Tab. 2: Chem. Verschiebungen der Vinylprotonen von Verbindung 17 und 22 in δ -Werten (ppm)

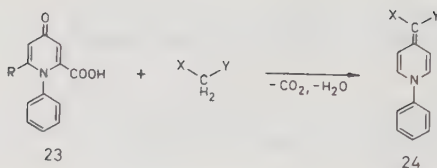
Demnach entspricht das Dublett bei 8,14 ppm dem Proton b, das bei 8,35 ppm dem Proton c.

Wie ein Vergleich der Spektren von 22 mit 17 zeigt, kann das Erscheinen des Doppeldubletts im Spektrum eines aus 17 gewonnenen Reaktionsproduktes als Beweis dafür gelten, daß das Lactam 17 decarboxyliert worden ist - In gleicher Weise lassen sich die Spektren entsprechender Pyridinylden-Verbindungen (vgl. S.22) interpretieren.

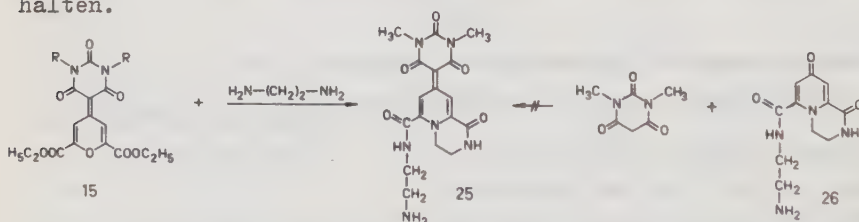
2.2. Umsetzungen des Lactams 17 mit CH-aciden Verbindungen

Wie Eiden und Peter⁶²⁾ gezeigt haben, lassen sich 4-Pyridon-mono- bzw. -dicarbonsäuren vom Typ 23 (R=H bzw. COOH) mit CH-aciden Verbindungen durch Erhitzen in Acetanhydrid/Eisessig kondensieren, wobei unter Decarboxylierung die in 2- und 6-Stellung unsubstituierten Pyridinylden-Verbindungen 24 entstehen.

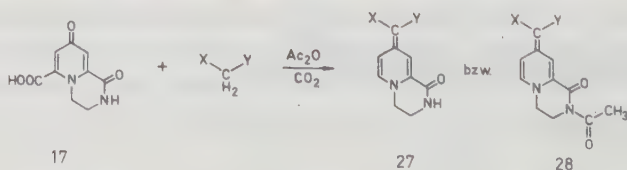
62) F.Eiden, P.Peter, Arch.Pharmaz. 297,1 (1964)



Andererseits sind 4-Pyridinyliden-Verbindungen auch durch Umsetzung von 4-Pyranylidenderivaten mit primären Aminen hergestellt worden⁶³⁻⁶⁷⁾. So ist es z.B. Eiden und Peter⁴⁴⁾ gelungen, die Pyranylidenverbindung **15** ($R=CH_3$) mit Äthylendiamin zu dem Pyrido-pyrazinderivat **25** umzusetzen. Die Autoren konnten die Verbindung **25** jedoch nicht durch Reaktion von **26** mit Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid erhalten.

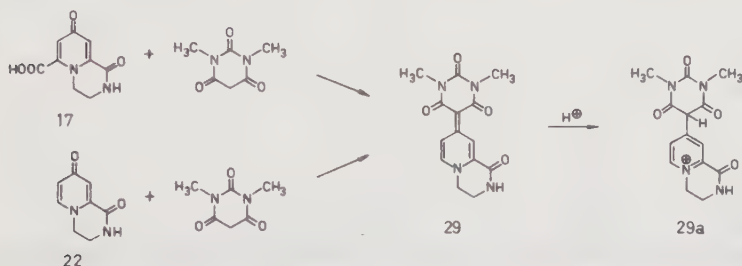


2.2.1. Entsprechende Versuche von Peter⁴³⁾, die Schwabsche Substanz mit aktiven Methylenverbindungen umzusetzen, sind ebenfalls erfolglos verlaufen. Dagegen ist es mir jedoch gelungen, das nach den Angaben von Garkusa hergestellte Lactam **17** mit Barbitursäuren und anderen CH-aciden Verbindungen zu kondensieren, trotz geringer Löslichkeit von **17** in Acetanhydrid bzw. Eisessig. Als Umsetzungsprodukte waren die decarboxylierten Verbindungen **27** bzw. die durch Acetylierung entstandenen Derivate **28** zu erwarten.



63) F.Eiden, Arch.Pharmaz. 295,607 (1962)
 64) K.Dimroth, Angew.Chem. 72,331 (1960)

Bei der Reaktion von **17** mit Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid/Eisessig erhielt ich ein gelbes Reaktionsprodukt, das den Elementaranalysen nach als **29** zu formulieren ist. Um zu beweisen, daß das Lactam **17** bei dieser Reaktion decarboxyliert worden ist, habe ich die decarboxylierte Verbindung **22** in gleicher Weise umgesetzt. Das isolierte Produkt erwies sich auf Grund von Mischschmelzpunkt sowie UV- bzw. IR-Spektren als identisch mit der aus **17** gewonnenen Verbindung **29**.



Das in Eisessig gemessene UV-Spektrum von **29** (Abb. 5) zeigt ein Maximum bei 402 nm. (Vergleichsweise liegt das Maximum des Spektrums von **25** bei 410 nm⁴⁴⁾). In Schwefelsäure gemessen ist das Maximum um 60 nm zum Kurzwelligen verschoben, was für eine Pyridinylidenverbindung zu erwarten war⁶³⁾ und sich durch Bildung eines Pyridiniumsalzes nach **29a** erklären läßt.

Für die Formulierung nach **29** spricht auch das IR-Spektrum, das Banden bei 3355 bzw. 1700 und 1682/cm zeigt, die der NH-Gruppe bzw. den beiden Amidcarbonylgruppen zugeordnet werden können. Auffallend ist, daß die NH-Bande gegenüber der des decarboxylierten Lactams **22** (3200/cm) erheblich zu größeren Wellenzahlen verschoben ist.

65) H.Kato, T.Ogawa, M.Ohta, Chem.and Ind. 1960, 1300

66) D.Lloyd, F.I.Wasson, J.chem.Soc.(C)(London) 1966, 1086

67) G.Seitz, Arch.Pharmaz. 300, 1016 (1967)

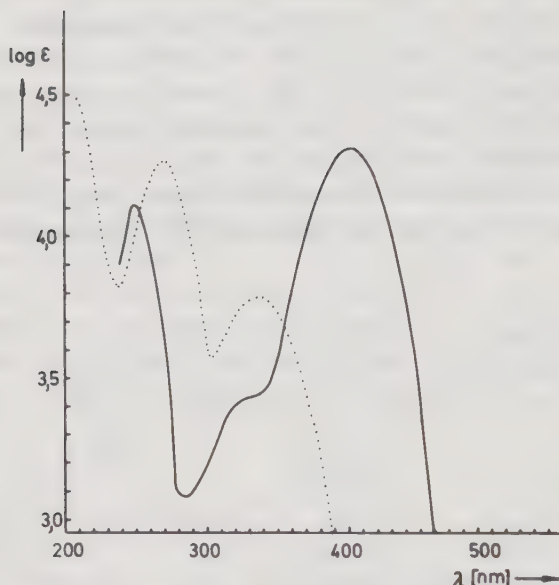
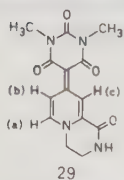


Abb.5: UV-Spektren von Verbindung 29 in Eisessig (—) und Schwefelsäure (.....)

Das NMR-Spektrum (Abb.6) zeigt in Übereinstimmung mit der Formulierung nach **29** folgende Signale: ein Singulett bei 3,6 ppm für die beiden Methylgruppen der Barbitursäure; die Methylenprotonen erscheinen als zwei Multipletts bei 4,2 bzw. 4,8 ppm. Die Signale der Vinylprotonen entsprechen in ihrer Aufspaltung denen des decarboxylierten Lactams **22**, besitzen jedoch eine andere chemische Verschiebung. Für die



Struktur der Verbindung **29** ist beweisend, daß hier neben zwei Dubletts ein Doppeldublett (Proton b) erscheint.

Von den drei Signalen ist das Dublett bei 9,36 ppm für das Proton c am weitesten zu tiefem Feld verschoben. Es folgt das Doppeldublett bei 8,85 ppm ($J=7$ bzw. 3 Hz) sowie das Dublett bei 8,48 ppm ($J=7$ Hz) (Proton a). Die gegenüber **22** geänderte Reihenfolge der Signale (vgl. auch Tab.3, S.26) läßt sich vielleicht

damit erklären, daß das Proton c durch die zwei benachbarten Carbonylgruppen am meisten abgeschirmt und infolgedessen am weitesten zu tiefem Feld verschoben wird.

Das Signal des NH-Protons gibt sich nur durch das Integral zu erkennen; es liegt unter dem Dublett für das Proton c.

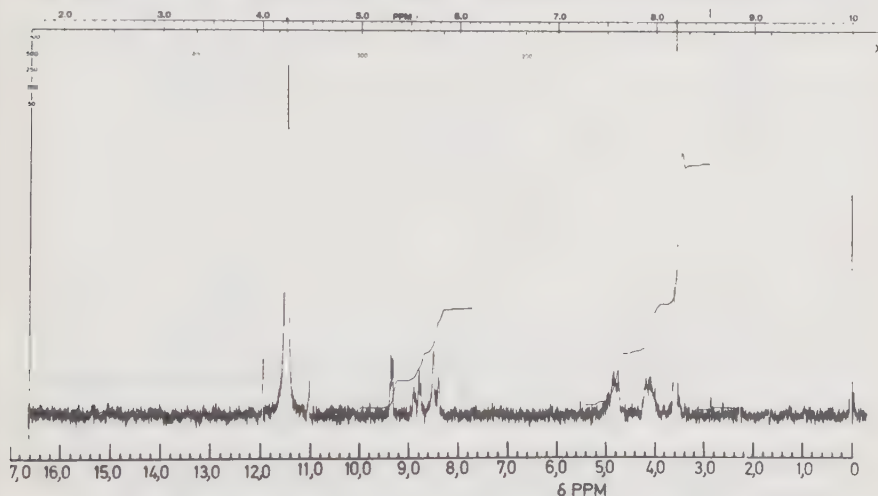
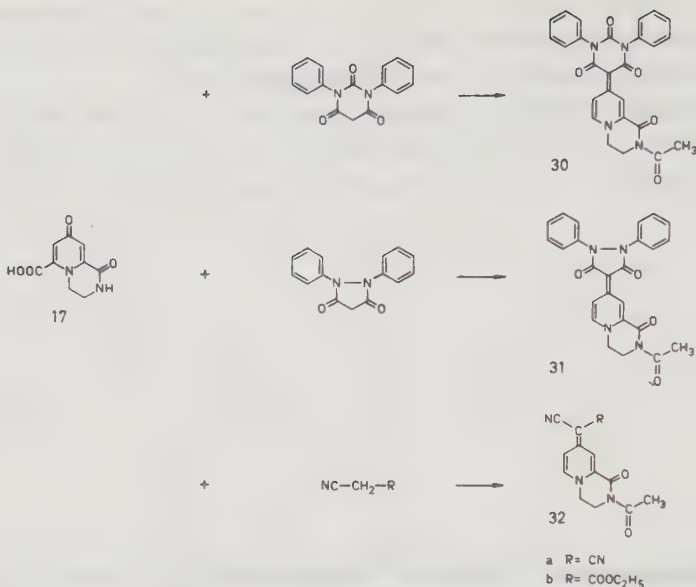


Abb. 6: NMR-Spektrum der Verbindung 29 in CF_3COOH

2.2.2. Bei den Umsetzungen von **17** sowohl mit Diphenylbarbitursäure bzw. Dioxodiphenyl-pyrazolidin als auch mit Malodinitril bzw. Cyanessigsäureäthylester waren - wie die Analysen zeigten - jeweils N-acetylierte Reaktionsprodukte vom Typ **28** entstanden.



Den Beweis für die Acetylierung der NH-Gruppe konnte ich mit Hilfe von IR- bzw. NMR-Spektren erbringen. Als Beispiel sollen die Spektren der Verbindungen **31** und **32 a** herangezogen werden.

Übereinstimmend fehlt in den IR-Spektren von **31** und **32 a** eine NH-Bande. Die zusätzliche Carbonylbande kann nur bei **32** eindeutig zugeordnet werden und liegt hier bei 1730/cm (Abb. 7). Charakteristisch für **32 a** ist die doppelte Nitrilbande bei 2180 und 2205/cm.

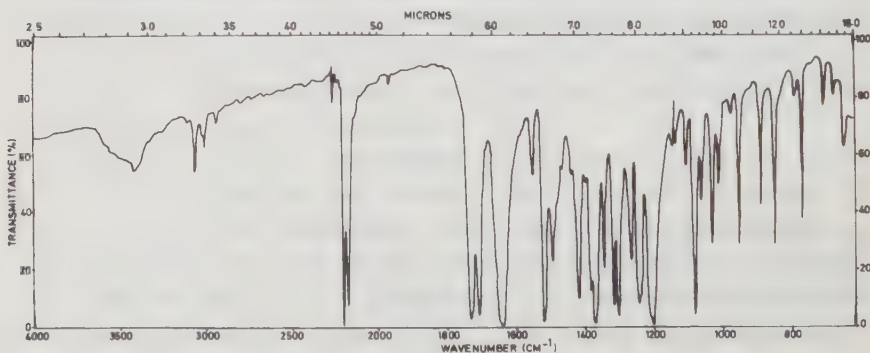


Abb. 7: IR-Spektrum von Verbindung **32a** (in KBr)

Die in Trifluoressigsäure aufgenommenen NMR-Spektren von **31** bzw. **32a** (Abb. 8 u. 9) zeigen beide ein Singulett bei 2,86 ppm, das drei Protonen und damit der Methylgruppe des Acetylrests entspricht.

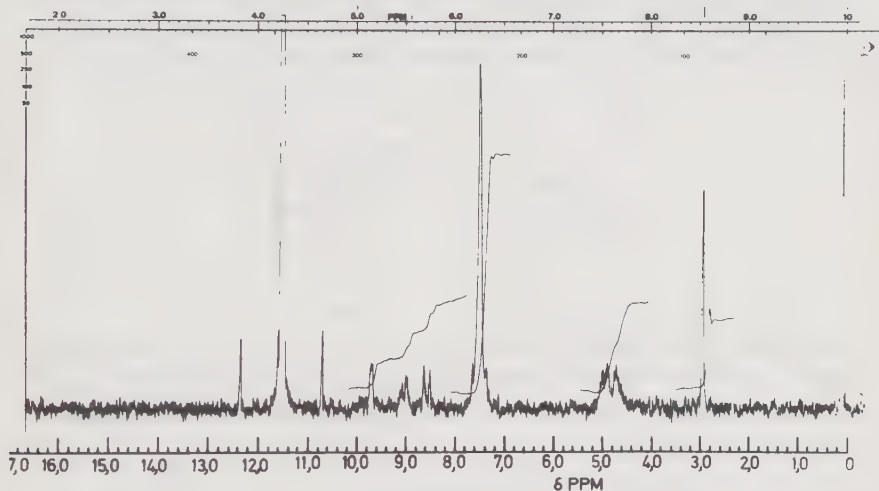


Abb. 8: NMR-Spektrum der Verbindung **31** in CF_3COOH

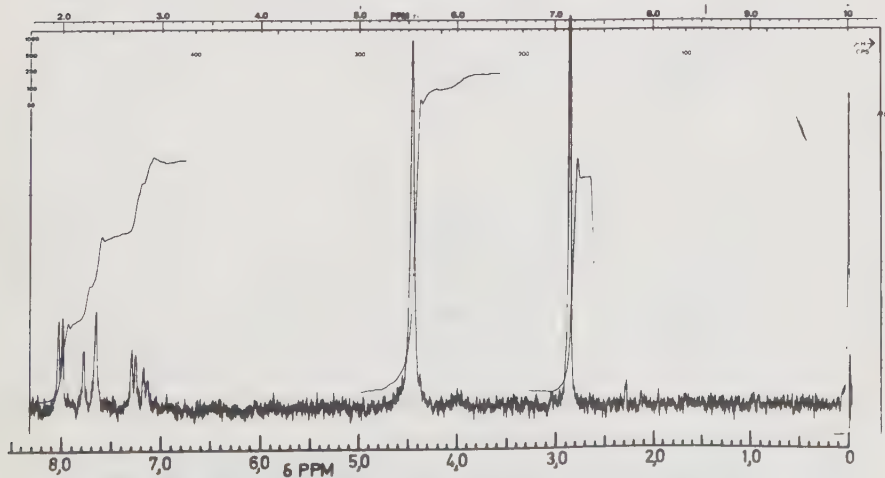
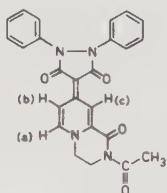
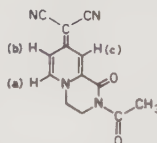


Abb. 9: NMR-Spektrum der Verbindung **32a** in CF_3COOH

Es zeigen sich jedoch Unterschiede in der Aufspaltung und der Lage der Signale für die Methylenprotonen. Während bei **31** die vier Protonen als Multipletts bei 4,6 bzw. 4,8 ppm erscheinen, treten sie im Spektrum von **32a** überraschend als Singulett bei 4,45 ppm auf, was darauf hindeutet, daß hier die Methylenprotonen chemisch äquivalent sein müssen.



31



32a

Die Signale der Vinylprotonen a, b und c von **31** bzw. **32a** lassen sich auf Grund ihrer Kopplung leicht zuordnen; sie besitzen jedoch unterschiedliche chemische Verschiebungen (vgl. Tab. 3)

Verbindung Typ	Nr.	Protonen		
		a	b	c
	22	8,52	7,56	8,2
	29	8,48	8,84	9,37
	31	8,5	8,98	9,64
	32a	7,72	7,23	8,2

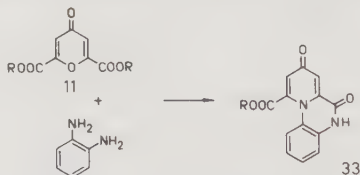
Tab. 3: Lage der Vinylprotonen der Verbindungen 22, 29, 31 und 32a in δ -Werten (ppm) (alle in CF_3COOH)

Die UV-Spektren von **30** und **31** stimmen mit dem Spektrum von **29** in der Lage des Maximums (400 nm) sowie in ihrem Kurvenverlauf überein.

32 a bzw. **b** zeigen dagegen ein Maximum bei 380 bzw. 375 nm, das bei Messung in Schwefelsäure um etwa 100 nm hypsochrom verschoben wird.

2.3. Reaktionen mit o-Phenylendiamin

Angeregt durch die Untersuchungen Garkušas⁵⁷⁾, der Chelidonsäure mit Äthylendiamin umgesetzt und dabei das Lactam **17** isoliert hatte, beschäftigte ich mich mit der Aufklärung analoger Umsetzungen mit aromatischen 1,2-Diaminen und der Frage, ob es möglich sei, o-Phenylendiamin mit Chelidonsäure bzw. -ester zu dem entsprechenden Benzoderivat des Pyrido[1,2-a]pyrazins **17**, dem Pyrido 1,2-a chinoxalin **33**, umzusetzen.



Unter dem Namen "Glucazidon" bzw. Oxy-glucazidon" beschrieben schon Maurer und Schiedt⁶⁸⁾ ein derartiges Pyrido-chinoxalinderivat, das sie aus Rohrzucker und o-Phenylendiamin gewonnen hatten.

Der Versuch von Peter⁴³⁾, Chelidonsäureester mit o-Phenylendiamin umzusetzen, führte zu einem Reaktionsprodukt, das von ihm nur mit wenigen Angaben charakterisiert werden konnte wie z.B. dem Schmelzpunkt (310°) und den Maxima der UV-Absorption (490 und 530 nm). Die Absorption im Langwelligen schien ihm ein Hinweis darauf zu sein, daß bei der Reaktion der Pyronring geöffnet worden war.

2.3.1. Ich setzte nun, entsprechend den von Garkusa⁵⁷⁾ angegebenen Reaktionsbedingungen für die Darstellung des Lactams **17**, Chelidonsäure bzw. -ester mit o-Phenylendiamin in 50%iger Essigsäure um, jeweils im Verhältnis 1:1 bzw. 1:2.

68) K.Maurer, B.Schiedt, Ber.dtsch.chem.Ges. 67,1980 (1934); 68B,1716 (1935)

Spanische Autoren⁶⁹⁾ wiesen jedoch nach, daß anstelle des Pyrido-chinoxalins ein Furyl-chinoxalin entsteht.

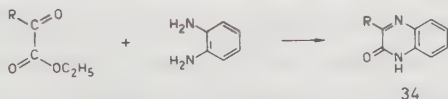
69) A.Gomez-Sanchez, M.Y.Antinolo, F.G.Gonzales, An.Real Soc.espan.Fisica Quim.Ser.B, 50,431 (1954); 51,423 (1955) ref.: C.A. 52,11078 (1958); 50,10108 (1956)

In allen Fällen färbte sich die essigsäure Lösung beim Erwärmen rasch violett und nach kurzem Sieden fiel stets das gleiche, dunkelrote Produkt aus, das aus Dimethylformamid umkristallisiert werden konnte. Den Analysen nach waren die umkristallisierten Verbindungen aus einem Äquivalent Chelidonsäure bzw. -ester und zwei Äquivalenten o-Phenylendiamin unter Abspaltung von drei Äquivalenten Wasser bzw. einem Äquivalent Wasser und zwei Äquivalenten Alkohol entstanden.

Das gewünschte Pyrido-chinoxalin **33** hatte sich demnach nicht gebildet; dafür sprach außer den Analysen auch das UV-Spektrum der Verbindung mit einem Maximum bei 490 u. 510 nm. Im Vergleich zum Lactam **17** (λ_{max} . 272 nm) dürfte das entsprechende Benzoderivat nicht so weit im Langwelligen absorbieren.

Außerdem sollte das IR-Spektrum des Pyrido-chinoxalins **33** oberhalb 1700/cm die Carbonylbande einer Carbonsäure bzw. eines -esters zeigen. Eine solche Bande konnte jedoch in keinem Falle bei dem Umsetzungsprodukt festgestellt werden; es trat jedoch eine scharfe Bande bei 1695/cm auf.

2.3.2. Aus der Literatur ist bekannt, daß Umsetzungen von α -Ketocarbonsäuren bzw. -estern mit o-Phenylendiamin zu substituierten Chinoxalonen vom Typ **34** führen⁷⁰⁾.



Vor kurzem haben Biekert und Enslein⁷¹⁾ gezeigt, daß auch bifunktionelle α -Ketoester, so z.B. Acetondioxalsäurediäthylester (**35**), mit o-Phenylendiamin unter Bildung von Chinoxalonen reagieren können. Dabei waren je nach Mol-Verhältnis unter einseitiger Kondensation von **35** mit o-Phenylendiaminderivaten 3-Chinoxalone vom Typ **36** bzw. durch

70) Zusammenfassung bei:

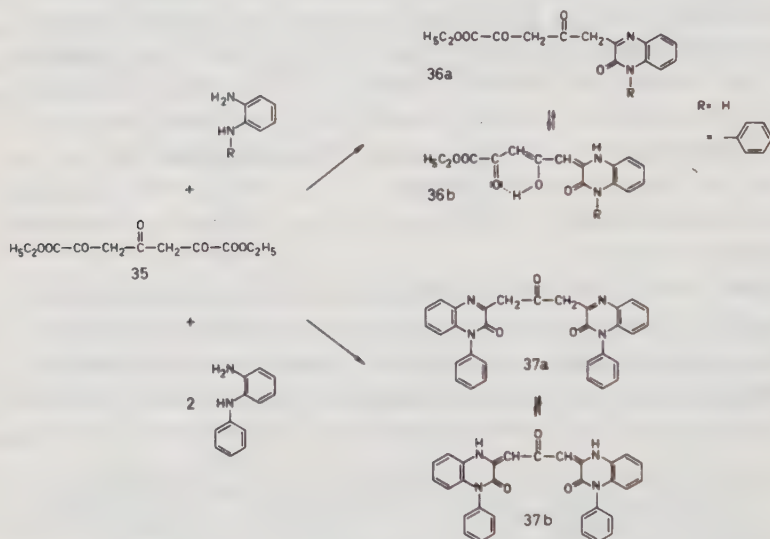
K.L.Waters, Chem.Rev. **41**,585 (1947)

R.C.Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol.6, S.455,

J.Wiley & Sons, Inc., New York 1957

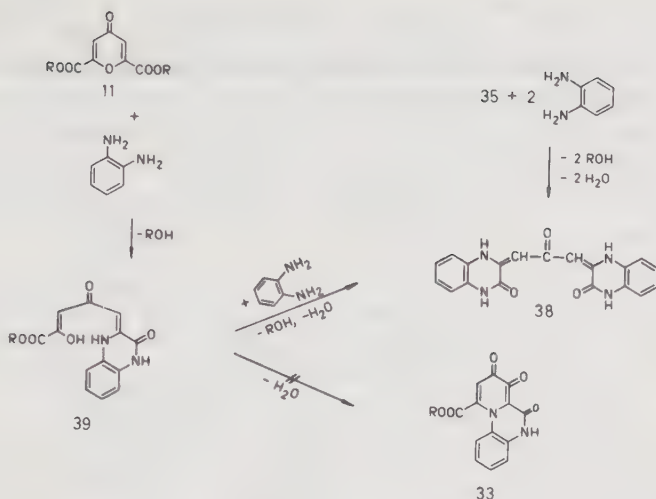
71) E.Biekert, L.Enslein, Chem.Ber. **94**,1851 (1961)

Reaktion mit zwei Äquivalenten o-Amino-diphenylamin das symmetrische Bis-(N-phenyl-chinoxalonyl)-aceton (**37**) entstanden. Mit Hilfe von UV- und IR-Spektren konnten die Autoren nachweisen, daß die Verbindungen **36** bzw. **37** in den tautomeren Formen **36 b** bzw. **37 b** vorliegen.



Auffallend war jedoch, daß die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Bis-(N-phenyl-chinoxalons) **37** wie z.B. der hohe Schmelzpunkt, die tiefe Farbigkeit sowie die UV- bzw. IR-Spektren nahezu mit denen des von mir aus Chelidonsäure bzw. ester und o-Phenylendiamin isolierten, roten Reaktionsproduktes übereinstimmten.

So lag der Gedanke nahe, daß bei der von mir ausgeführten Umsetzung eine dem Bis-(N-phenyl-chinoxalon) **37** entsprechende Verbindung entstanden war. Um dies zu beweisen, setzte ich Acetondioxalsäureester (**35**) mit zwei Äquivalenten o-Phenylendiamin um und konnte das von Biekert und Enslein nicht beschriebene, rote Bis-(chinoxalonyl)-aceton (**38**) isolieren, das sich als identisch mit dem von mir aus Chelidonsäure bzw. -ester erhaltenen Reaktionsprodukt erwies.



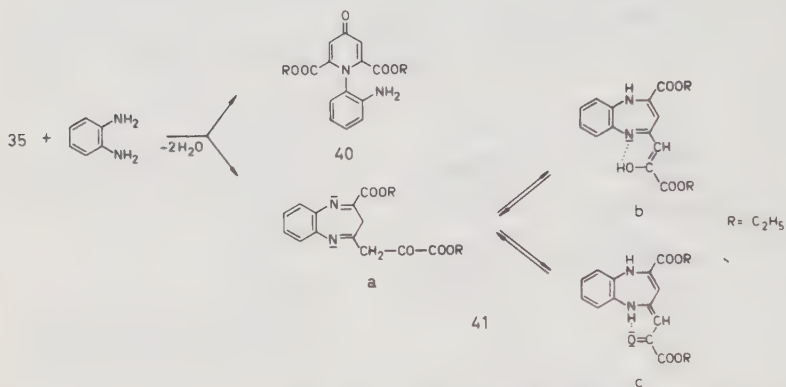
Bei dieser Reaktion sollte zunächst ein Äquivalent o-Phenylendiamin mit Chelidonsäure bzw. -ester unter Aufspaltung des Pyronrings und Bildung des Chinoxalons **39** reagiert haben. Aus **39** und einem weiteren Äquivalent o-Phenylendiamin hat sich dann das Bis-(chinoxalonyl)-aceton (**38**) gebildet; das als Zwischenprodukt formulierte Chinoxalon **39** konnte ich nicht isolieren.

2.3.3. Im Hinblick auf die Darstellung des Pyrido-chinoxalins **33** erschien mir ein Nebenprodukt bemerkenswert, das Biekert und Enslein bei der Umsetzung von äquimolaren Mengen Acetondioxalester mit o-Phenylendiamin isoliert hatten. Den Analysen nach besitzt die Verbindung die Summenformel $C_{17}H_{18}N_2O_5$, die demnach aus gleichen Teilen **35** und o-Phenylendiamin unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser entstanden ist. Die Autoren konnten jedoch für das Nebenprodukt keine Struktur angeben.

Ich habe die Umsetzung nachgearbeitet und wie die Autoren eine braunrote Verbindung (Schmp. 137°) erhalten. Die Substanz war, wie ich dünnschichtchromatographisch feststellen konnte, einheitlich und löste sich in fast allen Solventien unter Gelbfärbung. Zur Strukturaufklärung wurden IR-, ins-

besondere UV- und NMR-Spektren herangezogen.

2.3.3.1. Prinzipiell sind für das Nebenprodukt folgende Strukturen denkbar:



Einerseits kann aus Acetondioxalsäureester (35) und o-Phenylendiamin ein 4-Pyridon des Typs 40 entstanden sein. Ähnliche Reaktionen zur Darstellung von 4-Pyridonen aus Acetondioxalsäureester sind bereits von Bedekar und Mitarb.⁷²⁾ sowie von Königs und Gurlt⁷³⁾ beschrieben worden.

Andererseits ist es möglich, daß Acetondioxalsäureester als β -Dicarbonylverbindung reagiert und, wie bei Umsetzungen von 1,3-Diketonen mit o-Phenylendiamin gezeigt worden ist⁷⁴⁾, ein 1,5-Benzodiazepin vom Typ 41 entstanden war. - Von Schmitt⁷⁵⁾ wurde eine Reaktion beschrieben, bei der auch Aceton-monoxalsäureester mit o-Phenylendiamin zu einem 1,5-Benzodiazepinderivat reagiert hat. Andere Autoren⁷⁶⁾ jedoch formulieren das bei dieser Umsetzung entstandene Reaktionsprodukt als

72) D.N.Bedekar, R.P.Kaushal, S.S.Deshapande, J.Indian chem. Soc. 12, 465 (1935)
ref.: Chem.Zbl. 1935, 3913

73) E.Koenigs, H.Gurlt, Ber.dtsch.chem.Ges. 57, 1179 (1924); u. 69, 358 (1936)

74) Zusammenfassung bei:
R.C.Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol.9, S.313ff,
J.Wiley & Sons, Inc., New York 1967

G.A.Archer, L.H.Sternbach, Chem.Rev. 68, 747 (1968)

75) J.Schmitt, Liebigs Ann.Chem. 569, 17 (1950)

76) S.Fatutta, A.Stener, Gazz.chim.ital. 88, 89 (1958)

Chinoxalon.

Die Farbe der in Frage stehenden Verbindung sowie das UV-Spektrum (Abb.10) (λ max. 430 nm) sprechen gegen eine Formulierung als Pyridon **40**. Zwar verschiebt sich, in Schwefelsäure gemessen, das Maximum zum Kurzwelligen, was allgemein bei Pyridonen beobachtet wird, jedoch ist die hier gefundene hypsochrome Verschiebung um 100 nm für Pyridone zu groß.

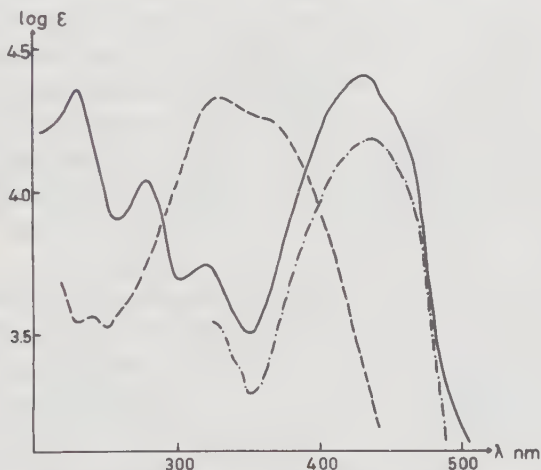


Abb.10: UV-Spektren des Nebenproduktes in Methanol (—), Schwefelsäure (----) und Pyridin (-·-·-)

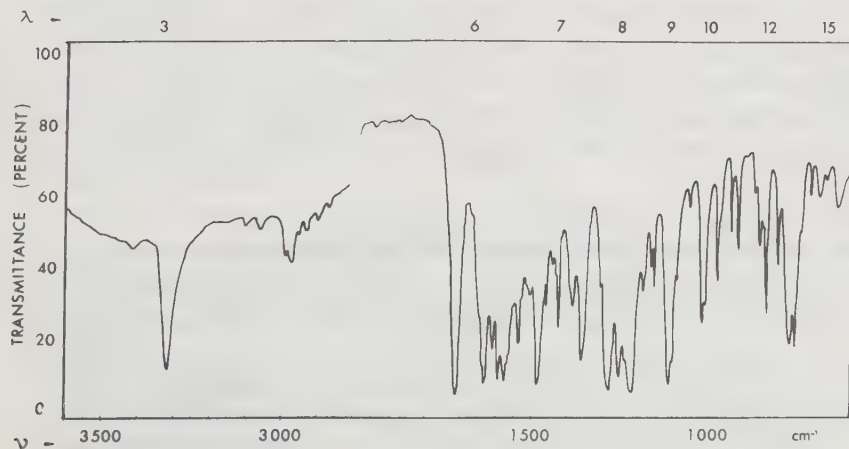


Abb.11: IR-Spektrum des Nebenproduktes (in KBr)

Im IR-Spektrum sollte man für eine nach **40** formulierte Verbindung eine doppelte NH-Bande bei etwa 3300/cm erwarten. Das in KBr gemessene Spektrum (Abb.11) zeigt jedoch bei 3320/cm nur eine Bande. Die Intensität der Bande nimmt bei Messung in Chloroform ab, was auf Wasserstoff-Brückenbindung hindeutet.

Bei einer nach **40** formulierten Verbindung sollte es möglich sein, die primäre Aminogruppe zu acylieren bzw. durch Abspaltung von Alkohol einen Ringschluß zum Pyrido-chinoxalin **33** herbeizuführen. Ferner sollte sich ein Pyridon mit CH-aciden Verbindungen zu Pyridinylidenderivaten umsetzen lassen. Ich erhielt jedoch bei allen Umsetzungen - Kochen der Verbindung in Acetanhydrid, Erhitzen in Diphenyläther bzw. Kondensation mit Dimethylbarbitursäure in Acetanhydrid - das Ausgangsprodukt zurück, was eindeutig gegen eine Formulierung als Pyridon **40** spricht.

Beim Entstehen eines 1,5-Benzodiazepins nach **41** hätte man erwarten sollen, daß die α -Ketoestergruppe in der Seitenkette mit einem zweiten Äquivalent o-Phenylendiamin unter Bildung eines Chinoxalons reagiert. Wie die Analysen zeigen, war dies aber nicht der Fall. - Ein ähnliches Verhalten wurde bei 1,5-Benzodiazepinen beschrieben, die in der Seitenkette zwei Carbonylgruppen in 1,3-Stellung aufweisen⁷⁷⁾. -

2.3.3.2. Wie mit Hilfe von UV⁷⁸⁾, IR^{77,78)} sowie NMR⁸⁰⁾

Spektren gezeigt werden konnte, liegen 1,5-Benzodiazepine hauptsächlich in der 3H-Form **I** vor, doch sind auch 1H-Isomere **IV** möglich⁸¹⁾. 3H-1,5-Benzodiazepine sind farblos, bilden jedoch mit Mineralsäuren violett gefärbte Salze vom Typ **II** ^{82,83)}. Dagegen liegen in konzentrierter

77) I.L.Finar, J.chem.Soc. (London) 1958,4094

78) J.A.Barltrop, C.G.Richards, D.M.Russell, G.Ryback, J.chem. Soc. (London) 1959,1132

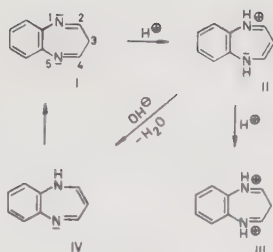
79) J.A.Halford, R.M.Fitch, J.Amer.chem.Soc. 85,3354 (1963)

80) W.J.Barry, I.L.Finar, E.F.Mooney, Spectrochim.Acta 21,1095 (1965)

J.A.Barltrop, C.G.Richards, D.M.Russell, J.chem.Soc. (London) 1959,1423

H.A.Staab, F.Vögtle, Chem.Ber. 98,2701 (1965)

A.Mannschreck, G.Rissmann, F.Vögtle, D.Wild, Chem.Ber. 100, 355 (1967)



Schwefelsäure die farblosen Dikationen **III** vor⁸²⁾. Beim Versetzen der wäßrigen Lösungen von **II** mit Alkali entstehen die gelb gefärbten 1H-Isomere **IV**, die aber instabil sind und in die farblosen Bisazomethin-Basen **I** übergehen⁸¹⁾.

Man sollte also annehmen, daß auch das bei der Reaktion von Acetondioxalester mit o-Phenylendiamin als Nebenprodukt entstandene 1,5-Benzodiazepin in der 3H-Form vorliegt. Eine solche Formulierung läßt sich jedoch nicht mit der Farbe bzw. dem UV-Maximum der Verbindung vereinbaren. Ebenso wenig kann das Auftreten einer NH-Bande im IR-Spektrum (Abb.11) mit der Bisazomethin-Struktur **41a** in Einklang gebracht werden.

Gegen eine Formulierung nach **41a** spricht auch das NMR-Spektrum der Verbindung (Abb.12), das folgende Signale aufweist: ein Triplett bzw. Quadruplett bei 1,4 bzw. 4,3 ppm mit den Intensitäten 6:4 für die Methyl- bzw. Methylenprotonen von Estergruppen. Bei 5,4 bzw. 5,8 ppm erscheint ein Singulett, das je einem Vinylproton zugeordnet werden muß. Zwischen 6,3 und 7,0 ppm wird ein Multiplett für aromatische Protonen registriert; das Integral entspricht jedoch mehr als vier Protonen. Bei 11,8 ppm erscheint ein Signal, das einem Proton entspricht und bei Zugabe von deuteriertem Wasser verschwindet.

Bei Vorliegen eines 3H-1,5-Benzodiazepins **41a** sollte man ein 2-Protonen-Signal für die Methylengruppe erwarten. Wie das Spektrum jedoch zeigt, werden außer den Protonen der Estergruppen keine Methylenprotonen registriert. Daraus läßt

81) G.Schwarzenbach, K.Lutz, Helv.Chim.Acta 23, 1147 (1940)

82) D.Lloyd, R.H.Mc Dougall, D.R.Marshall, J.Chem.Soc. (London) 1965, 3785

83) W.Ruske, E.Hüfner, J.prakt.Chem. 18, 156 (1962)

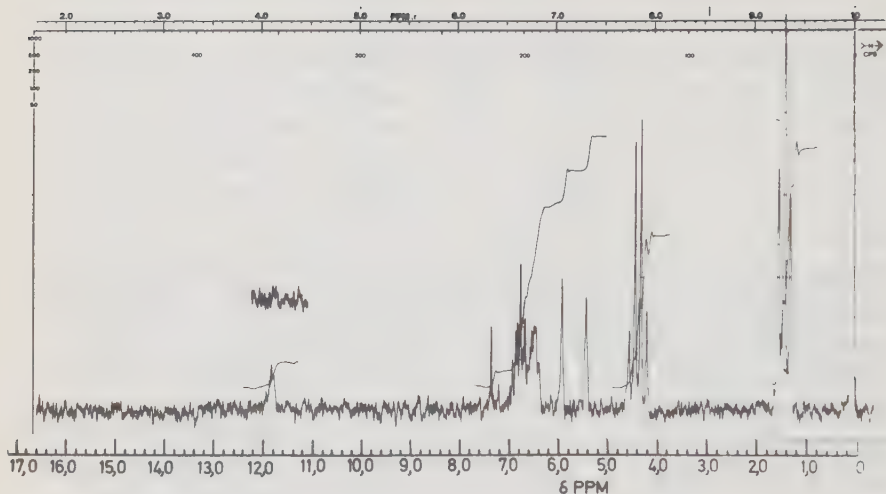
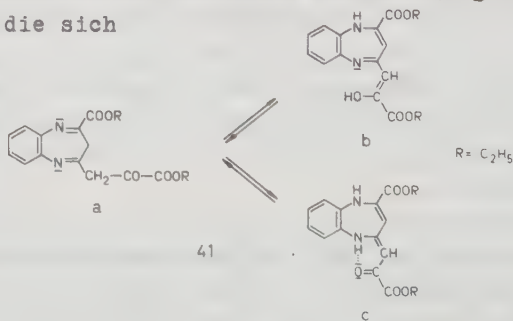


Abb.12: NMR-Spektrum des Nebenproduktes in CDCl_3

sich in Übereinstimmung mit dem Erscheinen von zwei 1-Protonen-Singulets schließen, daß anstelle der Methylenprotonen im Ring bzw. in der Seitenkette zwei Methingruppen vorliegen müssen, was mit einer Formulierung als 1H-1,5-Benzodiazepin in Einklang steht.

2.3.3.3. Dabei ist es denkbar, daß unter Einbeziehung der Seitenkette zwei tautomere Formen **41 b** bzw. **c** möglich sind, die sich



in der Art der Wasserstoffbrücke ($=\text{N}^{\text{I}} \cdots \text{H}\text{O}^-$ bzw. $>\text{NH} \cdots \text{O}^-$) unterscheiden. Für die Formulierung nach **41 b** spricht, daß im NMR-Spektrum für beide Estergruppen nur ein Triplet bzw.

Quadruplett erscheint, was darauf hindeutet, daß die Estergruppen chemisch äquivalent sind. Auch das IR-Spektrum (S.33) weist nur eine Bande bei 1715/cm auf, was verständlich wird, wenn beide Estergruppen α , β -ungesättigt sind. Dieser Befund des NMR- bzw. IR-Spektrums schließt jedoch eine Formulierung nach **41 c** nicht aus, da hier Chelatisierung der α -Ketocarbonylgruppe die Lage der Estercarbonylbande zu kleineren Wellenzahlen verschieben kann; d.h. die Bande bei 1638/cm würde hier der chelatisierten Carbonylgruppe zugeordnet.

Wie bereits erwähnt⁸¹⁾, sind alkylsubstituierte 1H-1,5-Benzodiazepine gelb gefärbt, jedoch sehr instabil. Da das hier untersuchte Produkt ebenfalls gelb gefärbt ist, sich in alkalischer Lösung jedoch nicht unter Umwandlung in das 3H-Isomere entfärbt (zu **41 a**), sollte man annehmen, daß die Struktur durch Chelatisierung stabilisiert wird. Dem steht aber entgegen, daß für vergleichbare Heterocyklen^{71,84-87)} mit tautomeriefähigen Wasserstoffatomen in der Seitenkette, die als Ketimine bzw. Enamine vorliegen können, in Übereinstimmung mit entsprechenden offenkettigen Verbindungen⁸⁸⁻⁹⁰⁾ ausschließlich die Enamin-Struktur formuliert und mit Hilfe von Spektren bewiesen worden ist. 1,5-Benzodiazepinone⁹¹⁾, die am Kohlenstoffatom 4 einen Alkoxycarbonylmethylenrest tragen, liegen ebenfalls als Enamine vor.

Eine Formulierung des Nebenproduktes nach **41 c** erscheint mir deshalb wahrscheinlicher. Dem chelatisierten Proton am Stickstoffatom 5 läßt sich dann das Signal im NMR-Spektrum bei 11,8 ppm zuordnen; ein Signal für das Proton am N₁ konnte nicht beobachtet werden.

Wie Iwanami⁸⁵⁾ bei entsprechend substituierten Chinoxalonen

84) Y. Iwanami, Y. Kenjo, K. Nishibe, M. Kajiwa, S. Isoyama, Bull. chem. Soc. Japan **37**, 1740 (1964);
ref.: C.A. **62**, 7755 (1965)

85) Y. Iwanami, Nippon Kagaku Zasshi **83**, 593 (1962);
ref.: C.A. **59**, 5153 (1963)

86) E. Biekert, D. Hoffmann, L. Enslein, Chem. Ber. **94**, 2778 (1961)

87) A. L. Borror, A. F. Haebeler, J. org. Chemistry **30**, 243 (1965)

88) G. O. Dudek, R. H. Holm, J. Amer. chem. Soc. **83**, 2099 (1961); u.
84, 2691 (1962)

feststellen konnte, läßt sich im IR-Spektrum eine Bande zwischen 3320 und 3360/cm einer chelatisierten NH-Gruppe zuordnen.

Die in verschiedenen Lösungsmitteln gemessenen UV-Spektren (s.S.33) lassen sich ebenfalls mit der Formulierung nach 41c vereinbaren. Das langwellige Maximum des in Methanol gemessenen Spektrums läßt sich mit der durchgehenden Konjugation gut erklären. Daß in Pyridin keine Verschiebung des Maximums erfolgt, spricht für das Vorliegen der 1H-Form. Die starke hypsochrome Verschiebung in Schwefelsäure stimmt mit den bereits beschriebenen Eigenschaften der 1,5-Benzodiazepine überein.

Ein Massenspektrum (Abb. 13) zeigt wie erwartet das Molekülion bei der Massenzahl 330 an. Die Peaks bei m/e 257 bzw. 229 entsprechen den Bruchstücken $M - COOC_2H_5$ bzw. $M - COOC_2H_5 - CO$, die durch Spaltung des α -Ketoesters entstanden sind. Die größte Intensität besitzt die Spitze bei 257 m/e, was auf die relativ große Stabilität des gebildeten Acyliumions hindeutet.

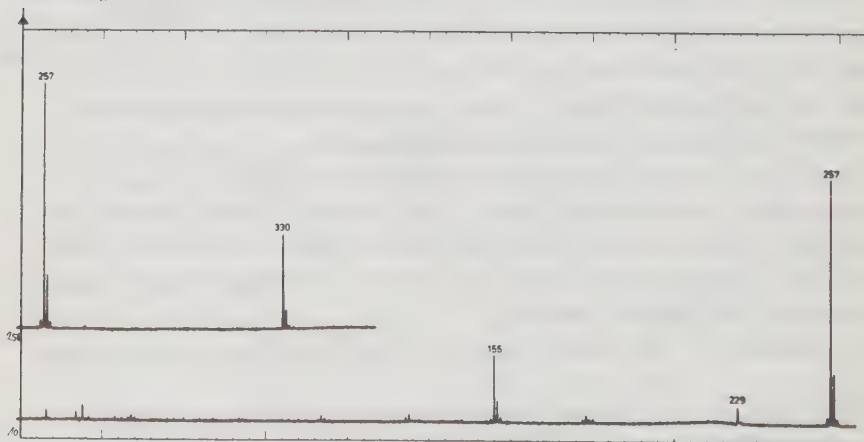


Abb.13: Massenspektrum des Nebenproduktes

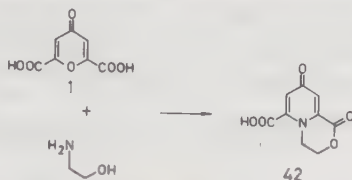
89) G.O.Dudek, G.P.Volpp, J.Amer.chem.Soc. 85, 2697 (1963)

90) R.W.Hay, B.P.Caughley, Chem.Comm. 1965, 58

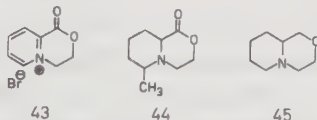
91) E.Müller, R.Haller, K.W.Merz, Liebigs Ann.Chem. 697, 193 (1966)

2.4. Reaktionen mit Aminoäthanol bzw. o-Aminophenol

Da bei der Reaktion von Chelidonsäure mit Äthylendiamin das Pyrido-pyrazinon **17** entstanden war (s.S.15), lag der Gedanke nahe, ein entsprechendes Pyrido-1,4-oxazinon vom Typ **42** durch Umsetzung von Chelidonsäure mit Aminoäthanol herzustellen.

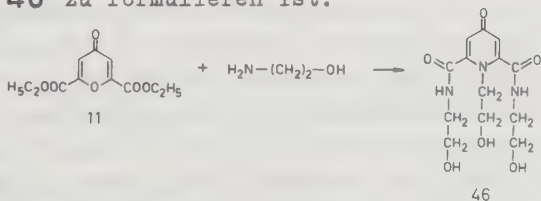


Als vergleichbare Pyrido-oxazine sind von Kröhnke und Mitarbeiter⁵¹⁾ Oxadehydro-chinoliniziniumsalze **43**, von Lourrie und Day⁵¹⁾ die Verbindung **44** und schließlich von Rink⁹²⁾ das vollständig gesättigte Pyrido-oxazin (**45**) beschrieben worden.



2.4.1. Ich setzte Chelidonsäure mit Aminoäthanol ebenso wie mit Äthylendiamin in 25%iger Essigsäure um, jedoch gelang es mir nicht, aus dem wäßrigen Reaktionsgemisch das gewünschte Pyrido-oxazinon **42** zu isolieren. Erfolgversprechender erschien mir daher die Reaktion von Chelidonsäure-ester mit Aminoäthanol, wobei als Umsetzungsprodukt das β -Hydroxyäthylamid des Pyrido-oxazinons **42** zu erwarten war.

Nach der Umsetzung der Komponenten in Alkohol konnte ich ein farbloses Reaktionsprodukt (Schmp. 200°) isolieren, das den Analysen nach die Summenformel $C_{13}H_{18}N_3O_6$ besitzt und nach **46** zu formulieren ist.



92) M.Rink, Arch.Pharmaz. 293,74 (1960)

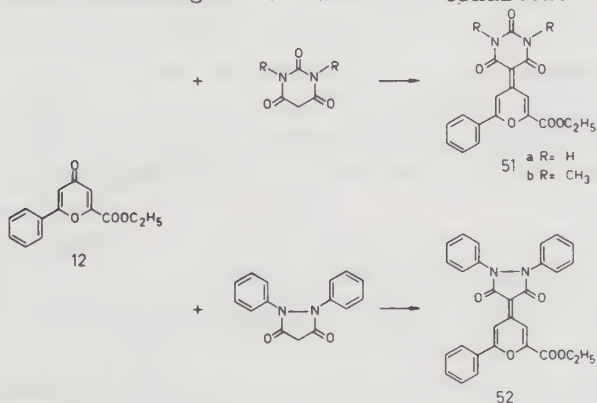
3. Umsetzungen mit 6-Phenyl-4-pyron-2-carbonsäureester (12)

Von den in der Literatur beschriebenen⁹³⁾, in 2-Stellung substituierten 4-Pyron-monocarbonsäuren erschien mir der 6-Phenyl-pyroncarbonsäureester **12** für Reaktionen mit Aminen und CH-aciden Verbindungen besonders geeignet; die Verbindung ist gut zugänglich und empfiehlt sich ihrer Struktur wegen für spektroskopische Untersuchungen.

3.1. Reaktionen mit CH-aciden Verbindungen

Von Eiden und Mitarb.^{44,94)} sind 4-Pyrone, die in 2- und 6-Stellung gleichartige Substituenten - so z.B. Phenyl- bzw. Carbäthoxylgruppen - tragen, mit CH-aciden Verbindungen zu den entsprechenden Pyranyliden-Verbindungen kondensiert und spektroskopisch untersucht worden. Demgegenüber erschienen mir solche 2,6-disubstituierten Pyranyliden-Verbindungen interessant, die sowohl einen Phenyl- als auch einen Carbäthoxylrest besitzen und durch Umsetzung von **12** mit aktiven Methylenverbindungen zugänglich sein sollten.

3.1.1. Ich habe die Verbindung **12** mit verschiedenen Barbitursäuren sowie Dioxodiphenyl-pyrazolidin in Acetanhydrid/Eisessig kondensiert und als Reaktionsprodukte die Pyranyliden-Verbindungen **51** und **52** erhalten.

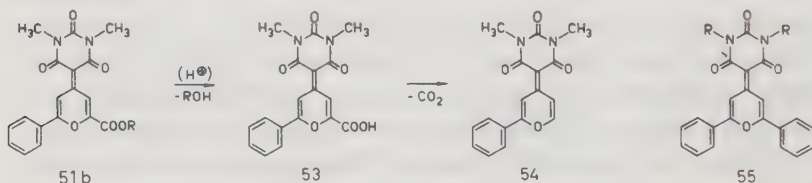


93) siehe Tabelle 1, S.7

94) F.Eiden, Arch.Pharmaz. 293,404 (1960)

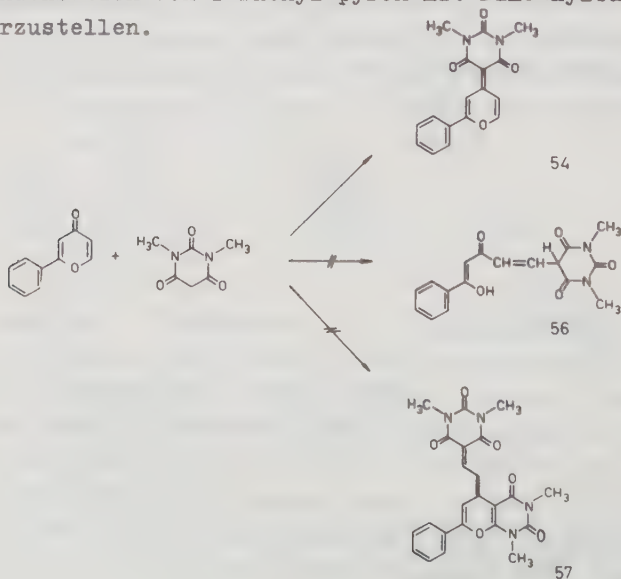
Es ist mir jedoch nicht gelungen, **12** bzw. das entsprechende Thiopyranderivat mit Malodinitril bzw. Cyanessigester umzusetzen; in allen Fällen erhielt ich die Ausgangsprodukte zurück.

Wie Eiden und Fenner¹¹⁾ gezeigt haben, lassen sich aus 2,6-Pyranylidencarbonsäureestern durch Verseifen und Decarboxylieren die entsprechenden, am Pyronring unsubstituierten Pyranyliden-Verbindungen darstellen. Auf demselben Weg wollte ich versuchen, **51b** in die 2'-Phenyl-pyranylidenbarbitursäure **54** zu überführen.



54 erschien mir insbesondere für spektroskopische Vergleiche mit den von Eiden⁹⁴⁾ beschriebenen 2,6-Diphenyl-pyranylidenbarbitursäuren vom Typ **55** geeignet.

Andererseits sollte es möglich sein, die Verbindung durch Kondensation von 2-Phenyl-pyron mit Dimethylbarbitursäure darzustellen.



Unter diesen Reaktionsbedingungen (Acetanhydrid/Eisessig) waren jedoch mehrere Umsetzungsprodukte zu erwarten. So ist es denkbar, daß der nucleophile Angriff der Barbitursäure außer am Kohlenstoffatom 4 auch am C-2 des Pyronrings erfolgen kann und unter Aufspaltung des Pyronrings entweder die Verbindung **56** oder in ähnlicher Weise wie beim unsubstituierten 4-Pyron mit einem weiteren Molekül Barbitursäure die vergleichbare Verbindung **57** entsteht (vgl.S.4).

Ich habe zunächst den zweiten Weg eingeschlagen und nach Umsetzung von 2-Phenyl-pyron mit Dimethylbarbitursäure ein gelbes Reaktionsprodukt (Schmp. 209⁰) erhalten; wie die Analysen zeigen, ist tatsächlich die gewünschte Verbindung **54** entstanden.

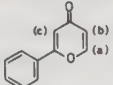
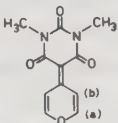
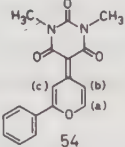
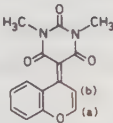
Das in Eisessig gemessene UV-Spektrum (Abb. 14,S.45) weist ein Maximum bei 404 nm auf, das sich bei Messung in Schwefelsäure um 10 nm hypsochrom verschiebt. Für ein nach **57** formuliertes Reaktionsprodukt hätte man ein langwelligeres Maximum erwarten können.

Das in CDCl₃ aufgenommene NMR-Spektrum bestätigt eine Formulierung nach **54**. Neben einem Singulett bei 3,35 ppm (N-Methylprotonen) und einem 6-Protonen-Multipllett zwischen 7,3 und 8,0 ppm werden ein Doppeldublett bei 8,96 ppm (J=6 bzw. 2 Hz) sowie ein Dublett bei 9,6 ppm (J=2 Hz) registriert, die je einem Proton entsprechen. Die Zuordnung der Vinylprotonen erfolgte mit Hilfe der Kopplungskonstanten (s.Tab. 4). Für das Proton a war ein Dublett mit einer Aufspaltung von 6 Hz zu erwarten. Da das Signal - wie das Protonenverhältnis von 6:6:1:1 zeigt - innerhalb des Multipletts für die aromatischen Protonen liegt, kann seine exakte Lage nicht angegeben werden.

Erfahrungsgemäß liegen beim Chromon bzw. 4-Pyron⁹⁵⁾ die Protonen in 2- bzw. 2,6-Stellung gegenüber den Protonen in 3- bzw. 3,5-Stellung bei tieferem Feld. Es ist daher ungewöhnlich, daß in Verbindung **54** das Signal des Protons a gegen-

95) C.T.Mathis, J.H.Goldstein, Spectrochim.Acta 20, 871 (1964)
N.M.D.Brown, P.Bladon, Spectrochim.Acta 21, 1277 (1965)

über dem von Proton b zu höherem Feld verschoben ist. - Beim 2-Phenyl-pyron dagegen wird das Proton a wie erwartet bei tieferem Feld als Proton b registriert.

 a 7,7 b 6,3 c -	 7,73 6,37 6,78	 7,88 6,34
 a 9,0 b 7,7 c -	 7,3-8,0 8,96 9,6	 8,6 7,9

Tab. 4: Lage der Vinylprotonen einiger 4-Pyron-Derivate im NMR-Spektrum (δ -Werte, ppm); alle in CDCl_3

Die Darstellung von **54** ist mir schließlich auch auf dem zuerst beschriebenen Weg - also durch Decarboxylierung von **53** - gelungen. Ich habe den Pyranylidencarbonsäureester **51b** durch Erwärmen in 80%iger Schwefelsäure verseift und in sehr geringer Ausbeute die Pyranylidencarbonsäure **53** erhalten. Zur Decarboxylierung - Sublimation im Wasserstrahlvakuum bei 230° bzw. Erhitzen in Chinolin - wurde das getrocknete Rohprodukt eingesetzt. Die decarboxylierte Verbindung erwies sich auf Grund von Schmelzpunkt und IR-Spektrum als identisch mit dem auf anderem Weg hergestellten Pyranylidenderivat **54**.

Vergleicht man die UV-Spektren von **54** und **55** ($\text{R}=\text{CH}_3$) im Hinblick auf die Verschiebung der Maxima bei Messung in Schwefelsäure, so kann man bei **54** eine schwache hypsochrome, bei **55** dagegen eine bathochrome Verschiebung feststellen (Abb. 14). Dieses für 4-Pyranyliden-Verbindungen ungewöhnliche Verhalten⁹⁶⁾ tritt auch bei entsprechenden nicht kondensierten 4-Pyronen auf (Tab. 5).

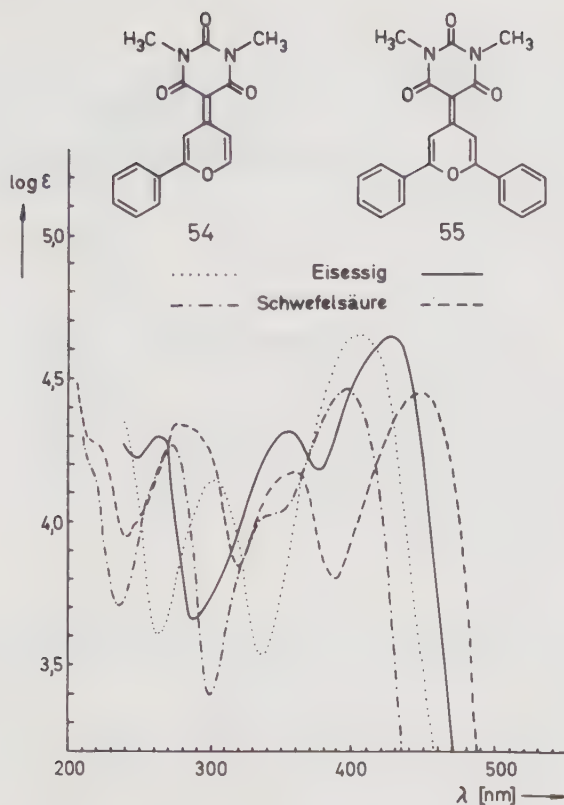


Abb.14: UV-Spektren der Pyransyliden-Verbindungen 54 u.
55 ($R=CH_3$)

- 96) Bathochrome Verschiebungen des Maximums in Schwefelsäure werden auch bei 5-(2,6-Diphenyl-4-pyransyliden)-barbitursäure⁶³⁾, 4-Diphenylmethylen-4H-chromen bzw. -pyran mit Phenylresten in 2- bzw. 2,6-Stellung¹⁷⁾ sowie beim Flavon⁹⁷⁾ beobachtet.
- 97) F.Eiden, H.Fenner, Chem.Ber. 101, 2894 (1968)

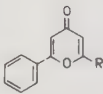
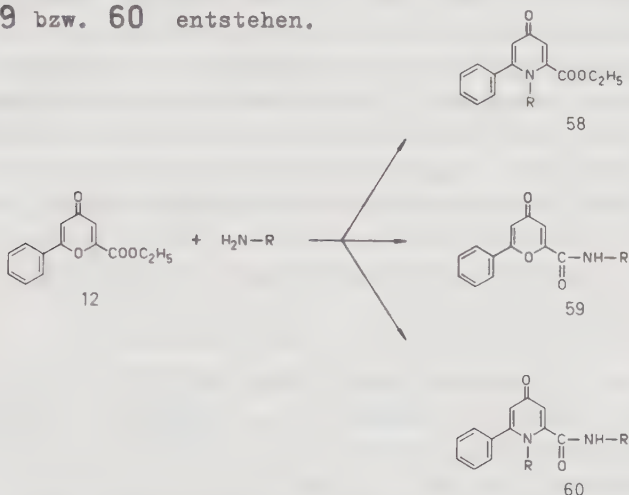
Verbindung	R	λ max [nm]	
		Methanol	Schwefelsäure
	H	275	324
	COOR	286	346
	C ₆ H ₅	284	360

Tabelle 5: UV-Absorptionsmaxima von 2-Phenyl-4-pyrone,
6-Phenyl-4-pyrone-2-carbonsäureester (12) und
2,6-Diphenyl-4-pyrone

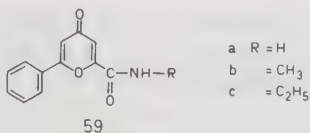
3.2. Reaktionen mit Aminen

Prinzipiell sind bei der Umsetzung von **12** mit Aminen drei Reaktionen denkbar. Es können dabei 4-Pyridoncarbonsäure-ester **58** sowie 4-Pyron- bzw. 4-Pyridoncarbonsäureamide vom Typ **59** bzw. **60** entstehen.



3.2.1. Reaktionen mit primären aliphatischen Aminen

Ich versuchte, durch Umsetzung von **12** mit Ammoniak sowie Methyl- bzw. Äthylamin zu 6-Phenyl-4-pyridonderivaten vom Typ **58** zu gelangen. Dabei erhielt ich nach Zugabe von Ammoniak (25%) zu einer äthanolischen Lösung von **12** sofort einen Niederschlag, während mit Methyl- bzw. Äthylamin erst nach längerem Kochen - jeweils unter Zusatz von einigen Tropfen Eisessig - und guter Kühlung des konzentrierten Reaktionsgemisches farblose Produkte ausfielen. Die Elementaranalysen der stickstoffhaltigen Reaktionsprodukte ergaben, daß bei allen Umsetzungen jeweils ein Äquivalent Alkohol abgespalten worden war. Demnach waren keine 4-Pyridonderivate entstanden, sondern es hatten sich 4-Pyroncarbonsäureamide gebildet.

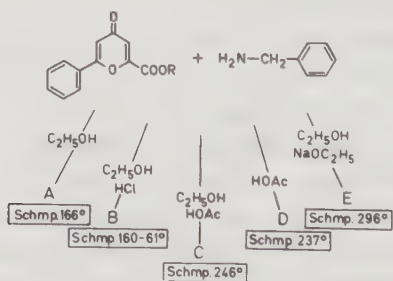


Bei allen drei Verbindungen **59a, b** und **c** ist im IR-Spektrum die Esterbande des Ausgangsproduktes (1748/cm) verschwunden; dafür erscheinen bei etwa 1690/cm die Amid-I-banden der Carbonsäureamide. Die NH-Valenzschwingungen des primären Amids **59a** liegen bei 3430 und 3420/cm, die der beiden sekundären Amide **59b** und **c** bei 3380/cm.

Wie zu erwarten ist, zeigen die UV-Spektren von **59a, b** und **c** bis auf eine geringfügige hypsochrome Verschiebung denselben Kurvenverlauf wie das Ausgangsprodukt **12**. Bemerkenswert ist, daß auch hier, ebenso wie bei **12**, die Maxima bei Messung in Schwefelsäure bathochrom verschoben werden (um 80 nm). Beim Entstehen eines Pyridonderivates (**58a, b** oder **c**) hätte man eine hypsochrome Verschiebung erwarten können.

3.2.2. Reaktionen mit primären aromatischen Aminen

Im Vergleich zur Reaktion der aliphatischen Amine erschien es mir interessant, in welcher Weise aromatische Amine mit dem Pyroncarbonsäureester **12** reagieren würden. Bei der Umsetzung von **12** mit Benzylamin konnte ich je nach Wahl der Reaktionsbedingungen die unterschiedlichsten Produkte isolieren (Schema 1, Substanzen A-E).



Schema 1

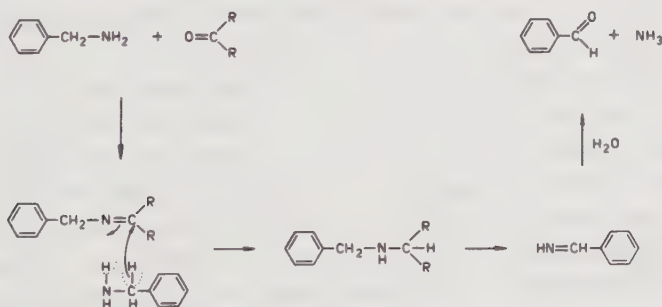
In den meisten Fällen war es mir nicht möglich, allein aus den Elementaranalysen auf die jeweilige Struktur der Reaktionsprodukte zu schließen; eine Strukturaufklärung gelang mir jedoch mit Hilfe von UV-, IR-, NMR- und Massenspektren der isolierten Verbindungen.

3.2.2.1. Aufklärung der Verbindung A

Setzt man **12** mit Benzylamin im Verhältnis 1:10 um und kocht fünf Stunden rückfließend in Äthanol, so lassen sich nach Einengen des Lösungsmittels farblose Kristalle isolieren (**A**, Schmp. 166°). Ein Massenspektrum (Abb. 17, S. 52) lieferte das exakte Molekulargewicht (311), das zusammen mit den Analysen die Summenformel $C_{18}H_{21}N_3O$ ergab. Demnach hatten sich zwar drei Äquivalente Benzylamin umgesetzt, jedoch konnten auf Grund des CH-Verhältnisses nur zwei Benzylaminreste im Molekül vorhanden sein. Man mußte deshalb annehmen, daß bei der Reaktion mit einem dritten Äquivalent Benzylamin zugleich ein Abbau des Amins stattgefunden hatte.

Wie Neu⁹⁸⁾ gezeigt hat, kann bei der Umsetzung von 4-Pyronderivaten mit Benzylamin Benzaldehyd entstehen, ähnlich wie das bei Sommelett-Reaktionen⁹⁹⁾ gefunden worden ist.

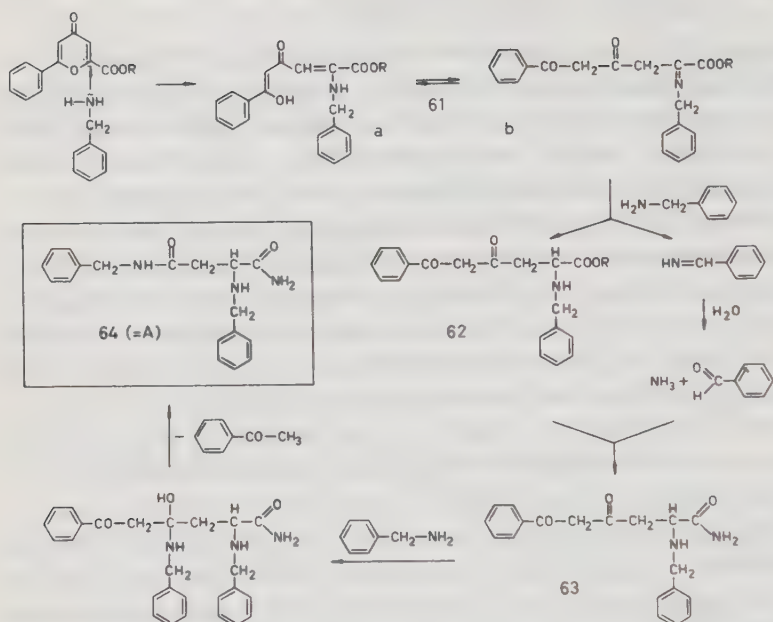
Den wesentlichen Schritt dieser Spaltung des Benzylamins in Benzaldehyd und Ammoniak bildet eine Redox-Reaktion, bei der aus dem Reaktionsprodukt von Benzylamin und einer Carbonylverbindung mit Benzylamin ein Benzaldimin entsteht, das zu Benzaldehyd und Ammoniak hydrolysiert werden kann.



Ich versuchte nun, die Reaktion von **12** mit Benzylamin in ähnlicher Weise zu formulieren (Schema 2).

98) R. Neu, Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. (Wien) **11**, 180 (1960)

99) M. Sommelett, C. r. heb. Seances Acad. Sci. **157**, 852 (1913)
Zusammenfassung bei:
S. J. Angyal, "The Sommelett Reaction" in Organic Reactions, Vol. 8, S. 197, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1954



Schema 2

Vermutlich ist - wie allgemein bei der Umsetzung von 4-Pyronen mit Aminen (vgl. S.5) - auch hier beim Angriff des Benzylamins am Kohlenstoffatom 2 der Pyronring geöffnet und das Enamin **61a** gebildet worden. Anschließend könnte mit dem tautomeren Azomethin **61b** eine der Sommelett-Reaktion vergleichbare Umsetzung erfolgt sein unter Bildung von **62**, das mit dem dabei entstandenen Ammoniak zum primären Säureamid **63** reagieren sollte. Schließlich könnte sich dann **63** mit Benzylamin unter Abspaltung von Acetophenon zu dem Bernsteinsäurederivat **64** (=A) umgesetzt haben.

Das UV-Spektrum von **A** mit Maxima bei 252, 258 und 263 nm ist wenig charakteristisch, spricht jedoch für das Vorliegen eines Benzol-Derivates¹⁰⁰⁾ und gegen eine Molekulanordnung, bei der der Benzolring mit einer Doppelbindung ver-

100) D.H.Williams, I.Fleming, Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, S.27, Mc Graw-Hill, London 1966

knüpft ist. Man kann also annehmen, daß bei dieser Reaktion nach Aufspaltung des Pyronrings der Phenylrest eliminiert worden ist.

Das IR-Spektrum von Verbindung A (Abb. 15) weist mehrere, zum Teil recht intensive Banden bei 3390, 3290 bzw. 1650 und 1635/cm auf, die den NH- bzw. CO-Valenzschwingungen des primären und sekundären Amids zugeordnet werden können.

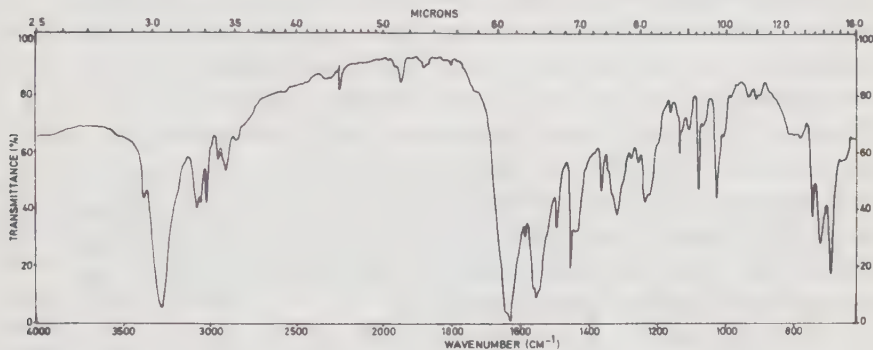


Abb.15: IR-Spektrum von Verbindung A in KBr

Mit einer Formulierung nach 64 läßt sich auch das NMR-Spektrum (Abb.16) vereinbaren.

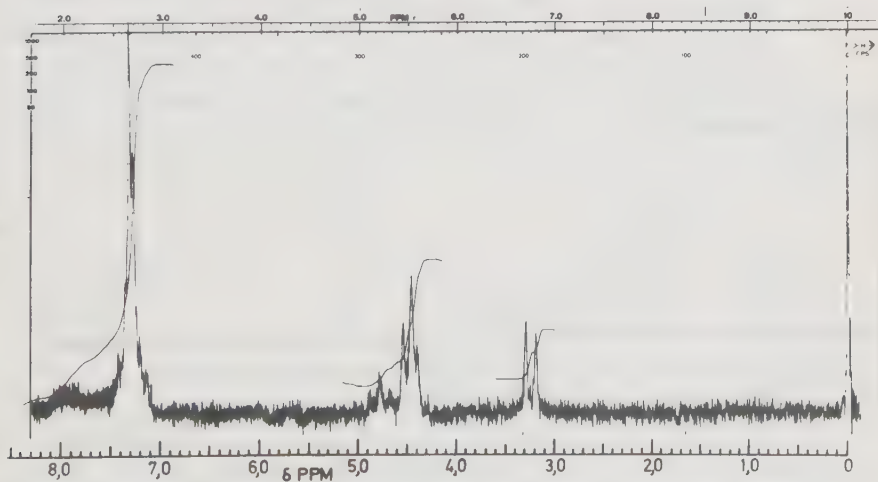


Abb.16: NMR-Spektrum von Verbindung A in CF_3COOH

Die Methylenprotonen der Bernsteinsäure erscheinen als Dublett bei 3,25 ppm, mit einer Aufspaltung von 6 Hz. Bei 4,5 ppm werden die vier Protonen der Benzylaminreste registriert. Das Signal bei 4,8 ppm entspricht dem Proton am asymmetrischen Kohlenstoffatom und ist durch die Protonen der benachbarten Methylen- bzw. Aminogruppe aufgespalten. Die aromatischen Protonen werden bei 7,35 ppm registriert; das sich anschließende, breite Signal bei etwa 7,9 ppm ist den NH-Protonen der primären Säureamidgruppe zuzuordnen.

Bemerkenswert ist, daß das bei 7,35 ppm liegende Signal 11 Protonen entspricht. Möglicherweise fällt das Signal für das NH-Proton der sekundären Säureamidgruppe mit dem Aromatenpeak zusammen¹⁰¹⁾. Das Verhältnis der Intensitäten beträgt 2:11:1:4:2. Das Signal für das Proton der sekundären Aminogruppe fällt in Trifluoressigsäure infolge Protonisierung mit dem Lösungsmittelpeak zusammen.

Für die angenommene Struktur spricht auch das Massenspektrum von A (Abb.17).

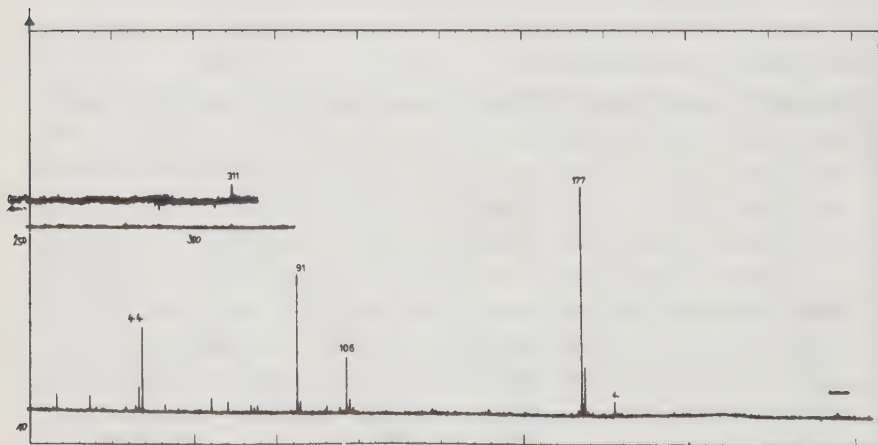


Abb.17: Massenspektrum von Verbindung A

¹⁰¹⁾ Damit vergleichbar ist das NMR-Spektrum des N-Benzyl-oxamids; bei 7,34 ppm erscheint ein 6-Protonen-Signal, das in entsprechender Weise fünf aromatischen Protonen und dem NH-Proton der sekundären Amidgruppe zugeordnet werden kann.

Die ungerade Massenzahl 311 für das Molekülion bestätigt, daß das Molekül eine ungerade Zahl von Stickstoffatomen besitzt. Als wichtigstes Schlüsselbruchstück wird das Ion mit der Masse 177 m/e registriert, das aus dem Molekülion durch α -Spaltung der sekundären Säureamidgruppe entstanden ist. Die Bruchstücke mit den Massenzahlen 106 und 91 entsprechen der Abspaltung eines Benzylaminions und eines Benzyl- bzw. Tropyliumions. Das Ion mit der Masse 44 tritt vorwiegend bei primären Amiden auf.

3.2.2.2. Verbindung B

Bei der Umsetzung von **12** mit der vierfachen Menge Benzylamin in Äthanol unter Zugabe einiger Tropfen verdünnter Salzsäure erhielt ich ein gelbes Reaktionsprodukt (Schmp. $160-61^{\circ}$, = **B**), das den Analysen nach die Zusammensetzung $C_{16}H_{18}N_2O_2$ besitzt.

Aufschluß über die Struktur gibt das IR-Spektrum von **B** (Abb.18), das bei 3340 und 3270/cm zwei gleich starke Banden (NH-Valenzschwingungen) zeigt. Ferner erscheinen bei 1760 und 1705/cm zwei Carbonylbanden, von denen die Bande bei niederen Wellenzahlen die intensivere ist. Banden dieser Lage und Intensität treten jedoch nur bei 5-Ring-Imiden wie z.B. Bernsteinsäure- oder Maleinsäureimid auf¹⁰²⁾.

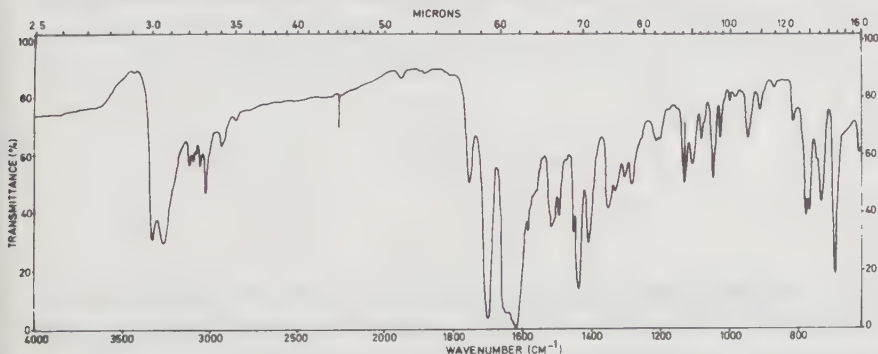


Abb.18: IR-Spektrum von Verbindung B in KBr

102) K.Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Nankodo Company Ltd., Tokyo, 1962, S.47

Weitere Informationen lieferte das NMR-Spektrum (Abb.19).

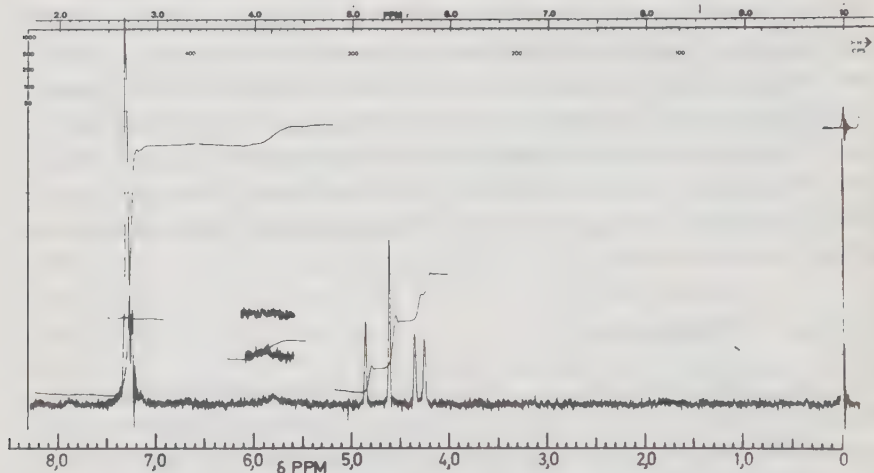
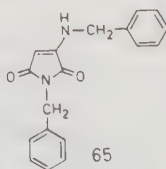


Abb.19: NMR-Spektrum von Verbindung B in CDCl_3

Bei 4,32 ppm werden zwei Protonen als Dublett ($J=7$ Hz) registriert. Die Singulettts bei 4,63 bzw. 4,87 ppm entsprechen in ihrer Lage einer Methylengruppe in Nachbarschaft zu einem Heteroatom bzw. einem olefinischen Proton. Das breite Signal bei 5,8 ppm verschwindet bei Zugabe von deuterierter Trifluoressigsäure und kann einem NH-Proton zugeordnet werden. Aromatische Protonen erscheinen bei 7,34 ppm. Das Protonenverhältnis beträgt 10:1:1:2:2 und paßt auf eine Formulierung von B als substituiertes Maleinsäureimid 65 .



Das Massenspektrum (Abb.20) weist ein intensives Bruchstück der Masse 201 m/e auf, was der Abspaltung eines Benzylrestes entspricht. Der Benzylrest wird als Tropyliumion der Masse 91 m/e mit einer Spitze gleicher Intensität registriert. Das Bruchstück der Masse 106 m/e spricht für die Abspaltung ei-

nes Benzylaminrestes (vgl. Abb.17). Ferner werden Bruchstücke bei 264 bzw. 173 Masseneinheiten beobachtet, die durch Abspaltung von CO entstanden sind.

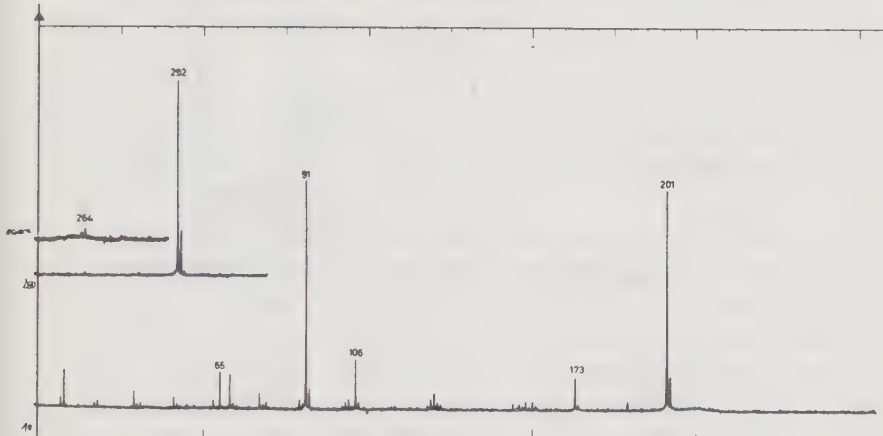
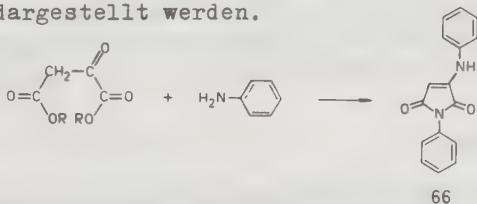


Abb.20: Massenspektrum von Verbindung B

Das UV-Maximum von **B** bei 365 nm stimmt mit dem zu erwartenden Absorptionsverhalten eines nach **65** formulierten Produktes überein.

In der Literatur ist bisher keine Reaktion von 4-Pyronen mit Aminen unter Bildung von Maleinsäureimiden beschrieben worden. Das entsprechende Anilinoderivat **66** konnte von Reissert und Tiemann¹⁰³⁾ bzw. Wislicenus und Spiro¹⁰⁴⁾ auf anderem Weg aus Dibrombernsteinsäure bzw. Oxalessigester und Anilin dargestellt werden.

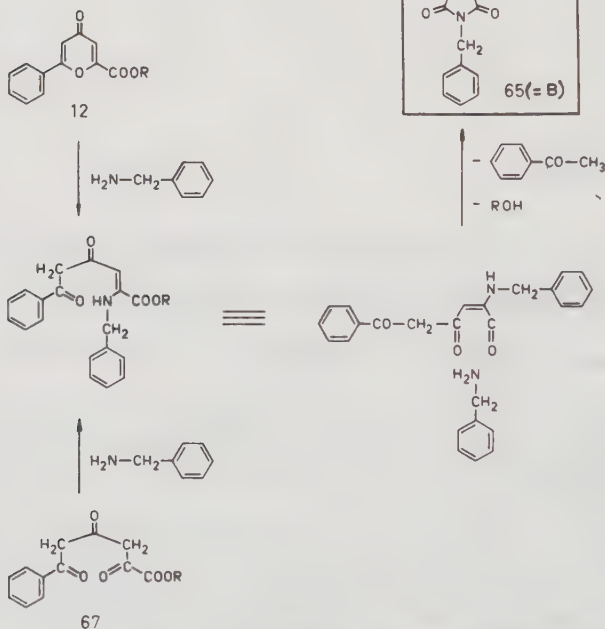


Die Verbindung **66** ist ebenso wie N-Phenyl-maleinsäureimid gelb gefärbt.

103) A.Reissert, F.Tiemann, Ber.dtsch.chem.Ges. 19,626 (1886)

104) W.Wislicenus, K.Spiro, Ber.dtsch.chem.Ges. 22,3348(1889)

Formuliert man die Reaktion des Phenylpyroncarbonsäureesters **12** über die Dicarbonylverbindung **67**, so ist die Umsetzung in ähnlicher Weise denkbar.

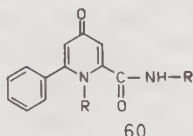


Ich nehme an, daß auch bei dieser Reaktion zunächst der Pyronring geöffnet worden ist. Mit einem zweiten Äquivalent Benzylamin könnte dann unter Abspaltung von Acetophenon und Alkohol Ringschluß zum Maleinsäureimid **65** eintreten.

3.2.2.3. Verbindung C

Durch Kochen von **12** und Benzylamin in Alkohol unter Zusatz von wenig Eisessig konnten in geringer Ausbeute rötliche Kristalle ($\text{Schmp. } 246^\circ = \text{C}$) erhalten werden, die den Analysen nach aus **12** und zwei Äquivalenten Benzylamin unter Austritt von je einem Äquivalent Wasser und Alkohol entstanden sind. Die Summenformel $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ paßt auf eine For-

mulierung von **C** als 4-Pyridoncarbonsäureamid entsprechend **60** (R = benzyl)



In Übereinstimmung mit dieser Formulierung weist das IR-Spektrum bei 3280, 3200 bzw. 1680 und 1650/cm NH- bzw. Carbonylbanden auf.

Gegen diese Formulierung sprechen jedoch die Farbe der Verbindung sowie das in Methanol gemessene Spektrum (λ max: 450 und 300 nm). Andererseits weist das in Schwefelsäure gemessene Spektrum mit einer hypsochromen Verschiebung von 70 nm auf die Bildung eines Pyridiniumsalzes hin, was wieder in Einklang mit der Formel **60** steht.

3.2.2.4. Verbindung D

Nachdem es mir nicht gelungen war, durch Umsetzung von **12** mit Benzylamin in Äthanol zu 4-Pyridonderivaten vom Typ

59 zu gelangen, habe ich die Reaktion in 50%iger Essigsäure ausgeführt. Nach der Umsetzung mit der doppelten Menge Benzylamin erhielt ich nach Ansäuern des Reaktionsgemisches ein farbloses Produkt, das jedoch keinen Stickstoff enthielt. Mit Hilfe von Schmelz- bzw. Mischschmelzpunkt-Bestimmungen und dem IR-Spektrum konnte ich das Reaktionsprodukt als 6-Phenyl-4-pyron-2-carbonsäure identifizieren. Bei der Umsetzung war also lediglich der Ester **12** verseift worden.

3.2.2.5. Verbindung E

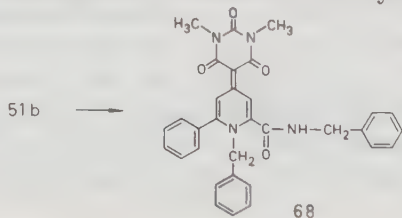
Um die Reaktion von **12** mit Benzylamin auch im Alkalischen zu untersuchen, setzte ich die Reaktionspartner in Äthanol unter Zugabe eines Äquivalentes Natriumalkoholat um und konnte als Hauptprodukt farblose Kristalle (Schmp. 296° = **E**) isolieren, die keinen Stickstoff enthielten und in Wasser sehr gut löslich waren.

Den UV-, IR- und NMR-Spektren (in D₂O) war zu entnehmen, daß der Pyronring bei der Reaktion intakt geblieben war. Da ich in der Verbindung **E** Natrium-Ionen nachweisen konnte, lag es nahe, daß sich das Natriumsalz der 6-Phenyl-4-pyron-2-carbonsäure gebildet hatte. Um dies zu beweisen, versetzte ich eine wäßrige Lösung von **E** mit Salzsäure, worauf ein farbloses Produkt ausfiel, das sich auf Grund des Schmelzpunktes und des IR-Spektrums mit der Phenylpyroncarbonsäure als identisch erwies.

Durch Ansäuern der Mutterlauge mit Essigsäure ließ sich als Nebenprodukt eine gelbe, kristalline Substanz isolieren, die aus Äthanol umkristallisiert werden konnte und als das Maleinsäureimid **65** identifiziert wurde.

3.2.2.6. Umsetzung der Pyranlyden-Barbitursäure **51b** mit Benzylamin

In ähnlicher Weise, wie sich 4-Pyranlydenderivate mit Aminen in die entsprechenden 4-Pyridinlyden-Verbindungen umwandeln lassen⁶³⁾, sollte auch eine Reaktion von **51b** mit Benzylamin möglich sein. Ich erhitze **51b** mit Benzylamin in Äthanol und erhielt wie erwartet die Pyridinlyden-Verbindung **68**.



Wie zu erwarten war⁶³⁾, ist das Maximum des in Schwefelsäure gemessenen UV-Spektrums von **68** ($\lambda_{\max}$ 348 nm) gegenüber dem der in Eisessig gelösten Verbindung ($\lambda_{\max}$ 396 nm) zu kürzeren Wellenlängen verschoben.

Das IR-Spektrum zeigt Banden bei 3250 bzw. 1695 und 1680/cm (NH- bzw. CO-Valenzschwingungen), die für das Vorliegen eines Säureamids sprechen.

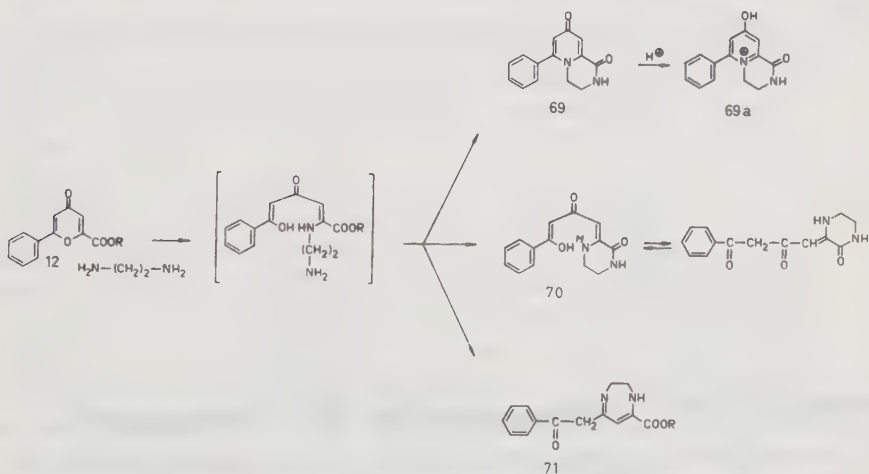
Auch das NMR-Spektrum der in Trifluoressigsäure gelösten Verbindung steht in Einklang mit der Formel **68** und weist fol-

gende Signale auf: ein Singulett bei 2,4 ppm (Methylprotonen der Barbitursäure); ein Dublett bei 3,63 ppm ($J=7$ Hz) für die der NH-Gruppe benachbarten Methylenprotonen. Das Signal der mit dem Ring-Stickstoff verknüpften Methylengruppe liegt bei 5,3 ppm. Zwischen 5,9 und 7,0 ppm erscheint ein Multiplett; aus dem Protonenverhältnis von 1:1:16:2:2:6 geht hervor, daß hier außer den aromatischen Protonen auch das NH-Proton registriert wird. Bei 7,9 bzw. 8,1 ppm erscheint für die beiden Vinylprotonen (3- bzw. 5-Stellung des Pyranrings) je ein Dublett ($J=2$ Hz). Die Aufspaltung deutet auf eine gewisse Aromatisierung hin.

3.3. Reaktionen mit Diaminen

3.3.1. Umsetzungen mit Äthylendiamin

Wie erwähnt (S.15) entsteht bei der Reaktion von Komansäureester mit Äthylendiamin das Pyrido-pyrazinon **22**. Man sollte deshalb erwarten, daß die Umsetzung von **12** mit dem Diamin zu dem entsprechenden Phenylderivat **69** führt.



Andererseits besteht jedoch die Möglichkeit, daß die Reaktion von **12** mit Äthylendiamin nur bis zu dem Piperazinon-derivat **70** verläuft und kein Ringschluß mehr erfolgt.

Damit vergleichbar ist die Darstellung von Piperazinonen aus α -Ketocarbonsäuren und Äthylendiamin¹⁰⁵⁾.

Da 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Äthylendiamin unter Bildung von 1,4-Diazepinen reagieren können⁷⁴⁾, ist es schließlich auch denkbar, daß aus 12 ein Diazepinderivat nach 71 entstehen könnte.

3.3.1.1. Ich setzte 12 mit Äthylendiamin in Eisessig um und konnte aus dem schmierigen Reaktionsgemisch eine farblose, stickstoffhaltige Substanz isolieren, deren Analysen auf eine Formulierung als Pyrido-pyrazinon 69 passen.

Das Maximum des UV-Spektrums liegt, in Methanol gemessen, bei 276 nm und verschiebt sich bei Messung in Schwefelsäure um 16 nm zum Kurzwelligen, was sich durch Bildung eines Pyridiniumsalzes nach 69 erklären läßt.

Das IR-Spektrum weist im Bereich der NH- bzw. CO-Valenzschwingungen ähnliche Banden auf wie das Pyrido-pyrazinon 22

Zum Beweis der Struktur der Verbindung 69 wurde das NMR-Spektrum herangezogen (Abb. 21).

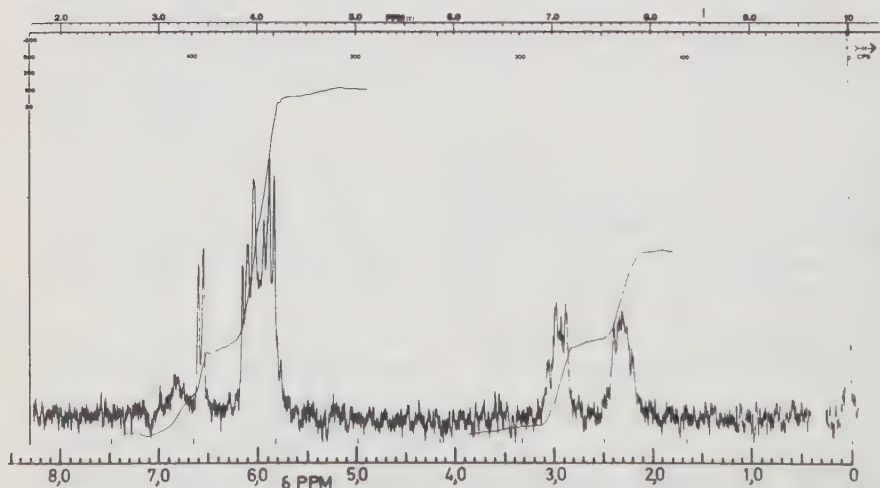
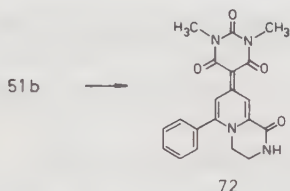


Abb.21: NMR-Spektrum der Verbindung 69 in CF_3COOH ,
Reg.Bereich verschoben um 100 Hz

105) S.Bodforss, Liebigs Ann.Chem. 681,89 (1965)
siehe auch Umsetzung mit Chromon-2-carbonsäure, S.69

Die Methylenprotonen werden als zwei getrennte, stark aufgespaltene Signale bei 3,8 - 4,2 bzw. 4,6 - 4,8 ppm registriert. Zwischen 7,53 und 7,86 ppm erscheint ein 6-Protonen-Multipllett. Das Dublett bei 8,25 ppm ($J=3$ Hz) kann in Übereinstimmung mit dem Spektrum der Verbindung **22** (S. 18) dem Vinylproton am Kohlenstoffatom 3 zugeordnet werden. Das entsprechende Dublett für das Vinylproton in 5-Stellung liegt innerhalb des Multiplletts bei 7,53 ppm. Als breite Bande erscheint bei etwa 8,5 ppm das Signal des NH-Protons.

3.3.1.2. Es erschien mir nun sinnvoll, auch den Pyranlyliden-carbonsäureester **51b** mit Äthylendiamin umzusetzen. Das entstandene Reaktionsprodukt läßt sich mit Hilfe von Analysen und Spektren nach **72** formulieren und stellt das Phenylderivat des Pyrimidinylden-pyrido-pyrazinons **22** dar (s.S. 21).



Die UV-Spektren der in Methanol bzw. Schwefelsäure gemessenen Verbindung **72** zeigen in Übereinstimmung mit den Spektren der Verbindungen **25** und **29** Absorptionsmaxima bei 403 bzw. 342 nm.

Das IR-Spektrum mit Banden bei 3320 bzw. 1710 und 1690/cm spricht ebenfalls für die Formulierung nach **72**.

Um die Struktur des Reaktionsproduktes zu bestätigen, wurde ein NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure aufgenommen (Abb. 22), das sich in ähnlicher Weise wie das Spektrum der Verbindung **29** interpretieren läßt.(s.S. 22). Mit fast derselben Lage erscheinen hier die Signale der Methyl- bzw. Methylenprotonen bei 3,6 ppm (Singulett) bzw. 4,0 und 4,7 ppm. Die aromatischen Protonen werden bei 7,7 ppm, die Vinylprotonen in 3- bzw. 5-Stellung des Pyridinrings als Dubletts bei 8,64 bzw. 9,28 ppm registriert. Das Protonenverhältnis von 1:2:5:2:2:6 weist darauf hin, daß bei 8,64 ppm außer dem Vinylproton das Signal eines weiteren Protons erscheint, das

in Übereinstimmung mit dem Spektrum der Verbindung **29** dem NH-Proton zugeordnet werden kann.

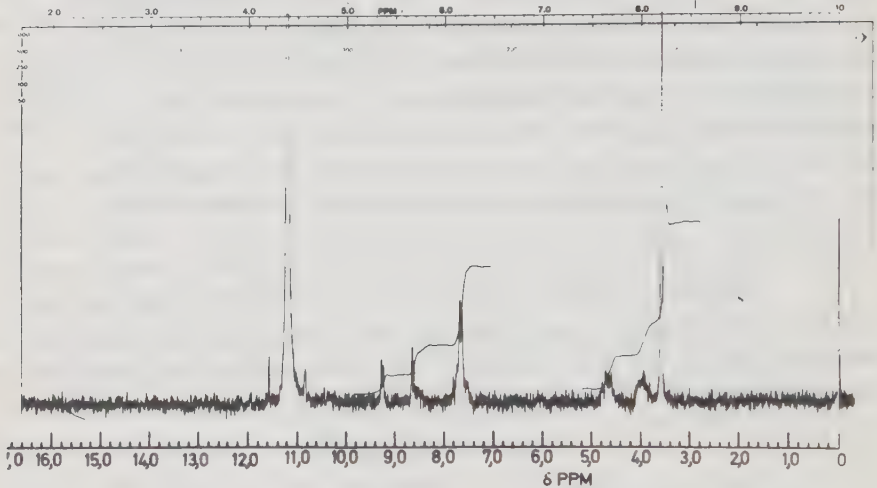
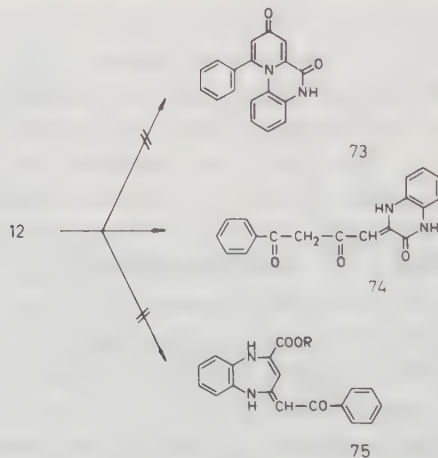


Abb.22: NMR-Spektrum der Verbindung **72** in CF_3COOH

3.3.2. Umsetzungen mit o-Phenylendiamin

Da es - wie bereits erwähnt (S. 29) - nicht möglich war, Chelidonsäure bzw. -ester mit o-Phenylendiamin zu Pyrido-chinoxalonen umzusetzen, versuchte ich, durch Reaktion von **12** mit o-Phenylendiamin zu dem Pyrido-chinoxalon **73** zu gelangen.



Es war jedoch auch denkbar, daß **12** in analoger Weise wie Chelidonsäureester unter Ringaufspaltung zu dem Chinoxalon **74** reagiert. Schließlich war ebenso wie bei der Reaktion von Acetondioxalsäureester mit o-Phenylendiamin auch hier die Bildung eines Benzodiazepin-Derivates entsprechend **75** möglich.

3.3.2.1. Erhitzt man **12** mit o-Phenylendiamin in Methanol, so bildet sich nach kurzer Zeit ein rotes Reaktionsprodukt, das aus Eisessig in dunkelroten Nadeln kristallisiert. Wie die Analysen zeigen, hat **12** mit o-Phenylendiamin unter Austritt von einem Äquivalent Alkohol reagiert, was für eine Formulierung des Reaktionsproduktes nach **74**, jedoch eindeutig gegen die Formel **75** spricht.

Das in Eisessig gemessene UV-Spektrum (Abb.23, S.65) besitzt zwei Hauptmaxima bei 440 und 470 nm und entspricht in seinem Kurvenverlauf den Spektren der in der Literatur^{71,106)} beschriebenen Chinoxalone. Für ein Vergleichsspektrum eignete sich das von Biekert und Enslein⁷¹⁾ beschriebene Chinoxalon **36** (S.30, R=H), das ebenfalls zwei Maxima aufweist (455 und 475 nm), die jedoch etwas zum Sichtbaren hin verschoben sind (vgl. Abb.23). Auf Grund dieses Absorptionsverhaltens kann eine Formulierung nach **73** ausgeschlossen werden, da das Pyrido-chinoxalon **73** im Vergleich zu dem Pyrido-pyrazinon **69** ($\lambda_{\max}$ 276 nm) viel weiter im Kurzwelligen absorbieren sollte.

Das Fehlen einer Esterbande im IR-Spektrum des Reaktionsproduktes bestätigt diese Vorstellung. Charakteristisch sind hier eine scharfe Bande bei 1690/cm (Amidcarbonylgruppe) sowie eine intensive Absorption bei 1600/cm, die in Übereinstimmung mit dem Spektrum von **36** (R=H) einer chelatisierten Carbonylgruppe entspricht.

Für die Aufnahme eines NMR-Spektrums war die Verbindung zu wenig löslich.

106) W.Pfleiderer, Chem.Ber. 95,2199 (1962)
J.Derkosch, Mh.Chem. 92,1107 (1961)
S.Bodforss, Liebigs Ann.Chem. 609,114 (1957)

ein Dihydrochinoxalin nach **79**, ein Chinoxalon entsprechend **80** und die durch Reaktion mit zwei Äquivalenten o-Phenylendiamin entstandene Verbindung **81**. Wie die Analysen zeigen, ist in entsprechender Weise wie bei **76** das Chinoxalon **80** entstanden.

Die UV-Spektren von **78** bzw. **80** (Abb. 23) zeigen unterschiedliche Maxima bei 438 bzw. 410 und 432 nm.

Die IR-Spektren von **78** bzw. **80** weisen übereinstimmend eine Amidcarbonylbande bei 1685/cm auf.

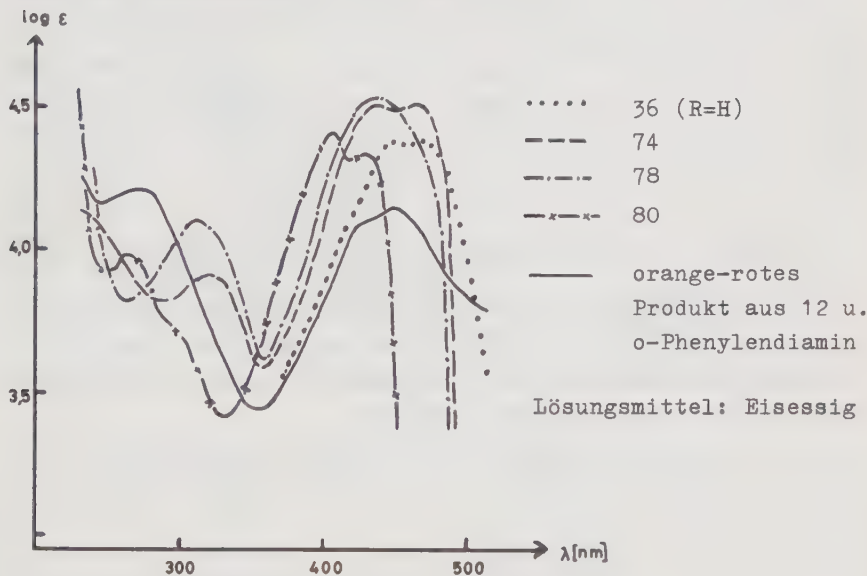


Abb.23: UV-Spektren der Chinoxalone 36 (R=H), 74, 78 und 80

3.3.2.3. Da einerseits **12** mit o-Phenylendiamin nicht unter Bildung des Pyrido-chinoxalons **74** reagiert hatte, andererseits jedoch - wie erwähnt (S.9) - Pyrido-chinoxalin-Derivate aus Pyranylidencarbonsäureestern hergestellt worden sind, habe ich mit demselben Ziel die Pyranyliden-Verbindung **51b** mit o-Phenylendiamin umgesetzt. Das isolierte, gelbe Reaktionsprodukt besitzt die Zusammensetzung $C_{14}H_{16}N_4O_3$.

Das Maximum des UV-Spektrums liegt bei 418 nm und verschiebt sich bei Messung in Schwefelsäure um mehr als 100 nm

zum Kurzwelligen.

Im IR-Spektrum (Abb. 24) werden Banden bei 3440, 3370, 3270 sowie bei 2960/cm beobachtet, von denen die Banden bei 3440 und 3370/cm auf das Vorliegen einer primären Amino- bzw. Amidgruppe hindeuten. Der Carbonylbereich ist durch Banden bei 1700 und 1620/cm gekennzeichnet, die sich jedoch nicht ohne weiteres zuordnen lassen.

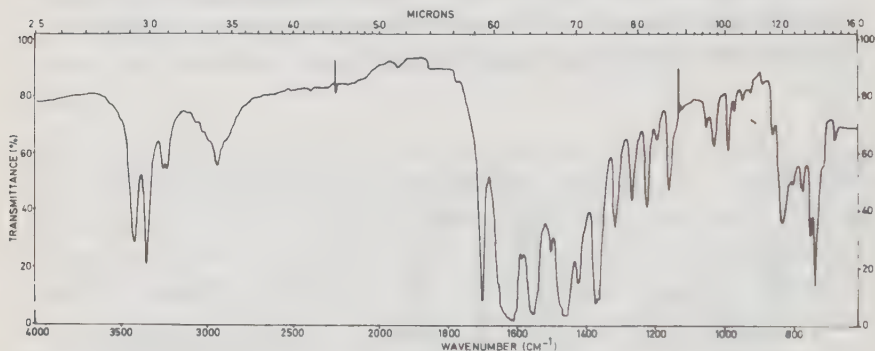


Abb.24: IR-Spektrum des Reaktionsproduktes aus 51b und o-Phenylendiamin in KBr

Weitere Informationen über die Struktur des Reaktionsproduktes gibt das NMR-Spektrum (Abb. 25).

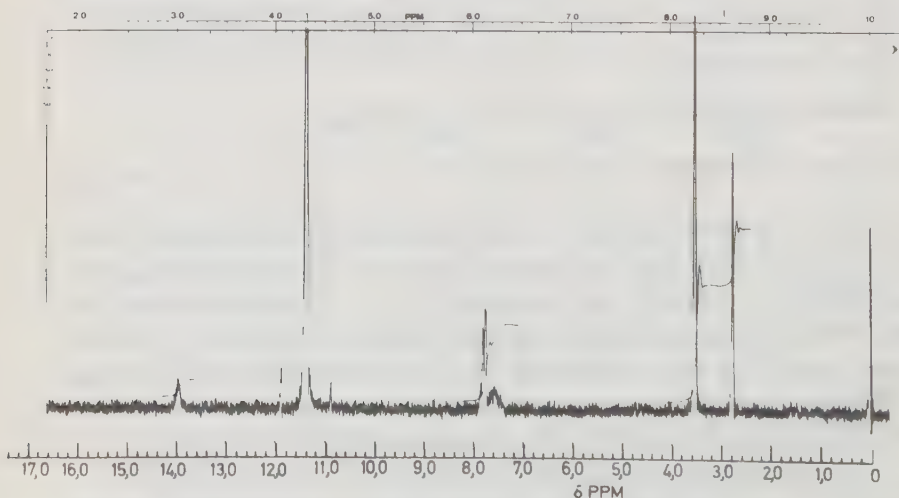


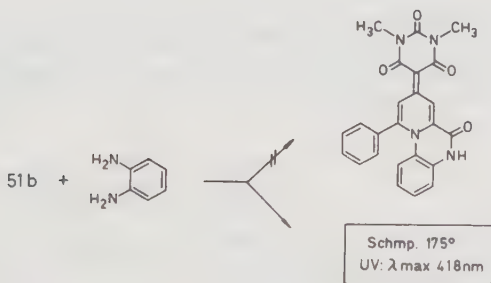
Abb.25: NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes aus 51b und o-Phenylendiamin in CF_3COOH

Bei 2,75 bzw. 3,5 ppm erscheint ein 3- bzw. 6-Protonen-Singulett. Dem Signal bei 7,8 ppm, das drei Protonen entspricht, ist eine Bande bei etwa 7,6 ppm für ein Proton vorgelagert. Sehr weit zu tiefem Feld verschoben erscheint bei 14 ppm ein Signal für ein Proton.

Das Singulett bei 3,5 ppm läßt sich den sechs Methylprotonen der Dimethylbarbitursäure zuordnen und zeigt an, daß diese Gruppierung im Molekül enthalten sein muß. Dafür spricht auch die Bande bei 1700/cm im IR-Spektrum des Reaktionsproduktes. Das Singulett bei 2,75 ppm könnte den Methylprotonen einer Acetylgruppe entsprechen.

Auf Grund der Analysen und des IR-Spektrums (NH-Banden) ist sicher, daß eine Reaktion mit o-Phenylendiamin stattgefunden hat. Für die vier benachbarten Protonen des Benzolrings sollte man ein A_2B_2 -Spektrum erwarten. Mit dieser Vorstellung läßt sich jedoch die Aufspaltung des Signals bei 7,6 bzw. 7,8 ppm nicht vereinbaren.

Das Signal bei 14 ppm könnte einem chelatisierten OH-Proton zugeordnet werden, was auch mit der breiten Carbonylbande im IR-Spektrum bei 1620/cm in Einklang stehen würde.



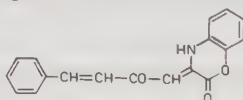
3.3.3. Umsetzungen mit o-Aminophenol

Da bei der Reaktion von **12** mit o-Phenylendiamin unter Aufspaltung des Pyronrings das Chinoxalon **74** entstanden war, sollte man annehmen, daß die Umsetzung von **12** mit o-Aminophenol zur Bildung des entsprechenden 1,4-Benzoxazinons führt.

Ich habe versucht, **12** mit o-Aminophenol in Eisessig zur Reaktion zu bringen, und aus mehreren Umsetzungen zwei farbige Produkte (A bzw. B, Schmp. 212° bzw. $>300^{\circ}$) erhalten, die in sehr geringer Ausbeute anfielen und sich schwer reinigen ließen.

Den IR-Spektren der Reaktionsprodukte A bzw. B konnte ich auf Grund einer Lactoncarbonylbande bei 1765 bzw. $1780/\text{cm}$ entnehmen, daß in beiden Fällen Benzoxazinone entstanden waren.

Vergleichsweise habe ich Benzylidenacetonoxalsäureester (**76**) mit o-Aminophenol umgesetzt und das orangefarbene Benzoxazinon **82** erhalten.



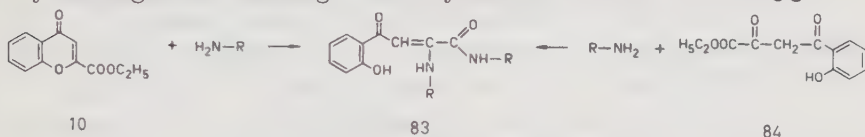
82

Das UV-Spektrum von **82** zeigt das gleiche Maximum bei 445 nm wie das Reaktionsprodukt B, was auf das Vorliegen ähnlicher Strukturen hindeutet.

4. Umsetzungen mit Chromon-2-carbonsäureäthylester (10)

Zum Studium der Reaktionen von 4-Pyroncarbonsäureestern mit Aminen bieten sich neben den monocyclischen Derivaten auch die Benzo-4-pyroncarbonsäureester an, insbesondere der Chromon-2-carbonsäureester (10)¹⁰⁷⁾. Von den Reaktionen mit Aminen erschienen mir besonders die Umsetzungen mit o-Phenylendiamin bzw. o-Aminophenol reizvoll.

Nach Untersuchungen polnischer Autoren¹⁰⁸⁾ reagiert im Gegensatz zu monocyclischen Pyroncarbonsäureestern der Chromon-carbonsäureester mit primären Aminen unter Aufspaltung des Pyronrings und Bildung von Acrylsäure-Derivaten nach 83 .



Als Zwischenprodukte lassen sich die entsprechenden Chromon-carbonsäureamide fassen. In derselben Weise verlaufen Umsetzungen mit sekundären Aminen, jedoch wurden hier nur in wenigen Fällen analoge Zwischenprodukte isoliert¹⁰⁸⁾. Die Struktur der bei den Reaktionen entstandenen α -Amino- β -(o-hydroxybenzoyl)-acrylsäureamide 83 konnte von den genannten Autoren durch Umsetzung von o-Hydroxybenzoyl-brenztraubensäureester (84) mit den entsprechenden Aminen bewiesen werden.

4.1. Reaktion mit Äthylendiamin

Gegenüber der Vielzahl von Umsetzungen mit primären bzw. sekundären Aminen^{23,108-112)} sind Reaktionen von Chromoncar-

107) siehe Tabelle 1, S. 7

108) Z.Jerzmanowska, K.Kostka, Roczniki Chem. 37, 413 u. 429, ref.: C.A. 59, 12747-8 (1963) (1963)

109) S.Ruhemann, H.W.Bausor, J.Chem.Soc. (London) 1901, 470

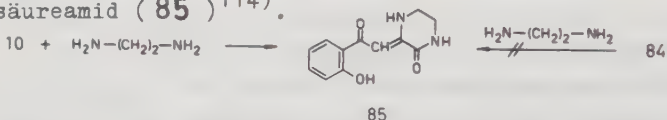
110) J.Schmutz, H.Laener, R.Hirt, M.Sanz, Helv.Chim.Acta 34, 767 (1951)

111) K.H.Klingler, E.Kohlstaedt, W.Genauck, D.B.P. 970 224 ref.: Chem.Zbl. 46, 1040 (1965)

112) V.A.Zagorevskii, D.A.Zykov, E.K.Orlova, Ž.obšč.Chim. 34, ref.: C.A. 60, 12012 (1964) 539 (1964)

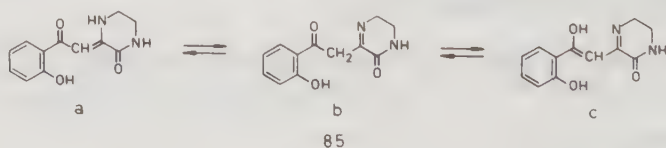
bonsäureester mit Diaminen bisher kaum untersucht worden.

4.1.1. Jerzmanowska und Kostka¹¹³⁾ beschrieben die Umsetzung von **10** mit Äthylendiamin und formulierten das bei der Reaktion mit einem Äquivalent Äthylendiamin entstandene Produkt als N,N'-Äthylen- β -(o-hydroxybenzoyl)- α -aminoacrylsäureamid (**85**)¹¹⁴⁾.



Auf demselben Weg haben kurze Zeit später auch Zagorevskii und Zykov¹¹⁵⁾ das Piperazinon **85** erhalten. Es ist ihnen jedoch im Gegensatz zu Reaktionen von Benzoyl- bzw. p-Hydroxybenzoylbrenztraubensäureester mit Äthylendiamin, die zu vergleichbaren Piperazinonen führten¹¹²⁾, nicht gelungen, das Piperazinon **85** in analoger Weise aus o-Hydroxybenzoylbrenztraubensäureester (**84**) herzustellen. Dagegen war es nach Angaben der Autoren möglich, **85** durch Umsetzung von o-Benzyl-oxy-benzoylbrenztraubensäureester mit Äthylendiamin und anschließende katalytische Hydrierung des Reaktionsproduktes zu gewinnen¹¹²⁾.

Wie Zagorevskii und Zykov¹¹⁵⁾ gezeigt haben, lassen sich die beschriebenen Piperazinone auf Grund ihrer chemischen Eigenschaften mit β -Aminovinylketonen¹¹⁶⁾ vergleichen. Es ist deshalb denkbar, daß ebenso wie bei den Aminovinylketonen auch bei dem Piperazinon **85** mehrere tautomere Strukturen (**a**, **b** und **c**) möglich sind.



113) Z. Jerzmanowska, K. Kostka, Roczniki Chem. 31, 1071 (1957) ref.: C.A. 55, 27287 (1961)

114) Ein bessere Bezeichnung für Verbindung **85** ist:

3-(o-Hydroxyphenacyliden)-2-piperazinon (Chem. Abstr.)

115) V. A. Zagorevskii, D. A. Zykov, Ž. obšč. Chim. 30, 3579 (1960) ref.: C.A. 55, 18752 (1961)

116) U. Dombrowskaya u. Mitarb., Ž. fiz. Chim. 32, 135 (1958) ref.: C.A. 52, 13619 (1958)

Zagorevskii und Zykov formulieren die Verbindung **85** ebenso wie das von ihnen aus Benzoylbrenztraubensäureester und Äthylendiamin erhaltene Piperazinon als Enaminoketon entsprechend **85a**. Nach den Angaben von Bodforss¹⁰⁵⁾ ist jedoch bei der Reaktion von Benzoylbrenztraubensäureester mit Äthylendiamin ein Iminoketon entstanden.

4.1.2. Ich habe nun versucht, mit Hilfe von Spektren die Struktur der Verbindung **85** zu ermitteln.

Bei der Umsetzung von Chromoncarbonsäureester mit Äthylendiamin gemäß den Angaben von Zagorevskii und Zykov¹¹⁵⁾ habe ich, wie von diesen Autoren angegeben, eine gelbe Verbindung (Schmp. 217°) erhalten.

Das UV-Spektrum (Abb. 26) der Verbindung **85** zeigt ein Maximum bei 380 nm, was in Übereinstimmung mit den Spektren

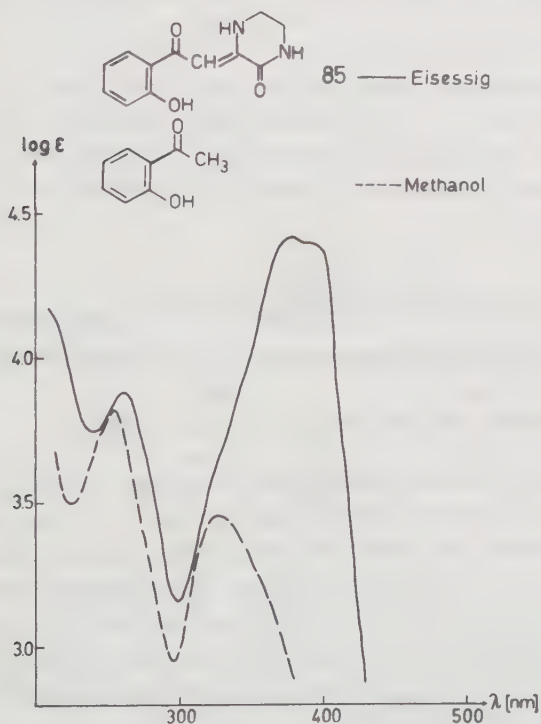


Abb.26:UV--Spektren von **85** und o-Hydroxyacetophenon

von β -Amino- α,β -ungesättigten-ketonen¹¹⁷⁾ steht. Ein nach formuliertes Iminoketon sollte ein ähnliches Spektrum wie o-Hydroxyacetophenon aufweisen. Wie ein Vergleich zeigt, (Abb. 26), ist dies nicht der Fall.

Das IR-Spektrum von **85** weist neben einer Amidcarbonylbande bei 1700/cm eine intensive Bande bei 1620/cm sowie eine Reihe kleiner Banden im Bereich zwischen 3000 und 2500/cm auf, was sich durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung erklären läßt und gegen die Formulierung als Iminoenol nach **85c** spricht.

Wie das NMR-Spektrum beweist (Abb. 27), ist das Piperazinon **85** wirklich als Enaminoketon nach **85a** zu formulieren.

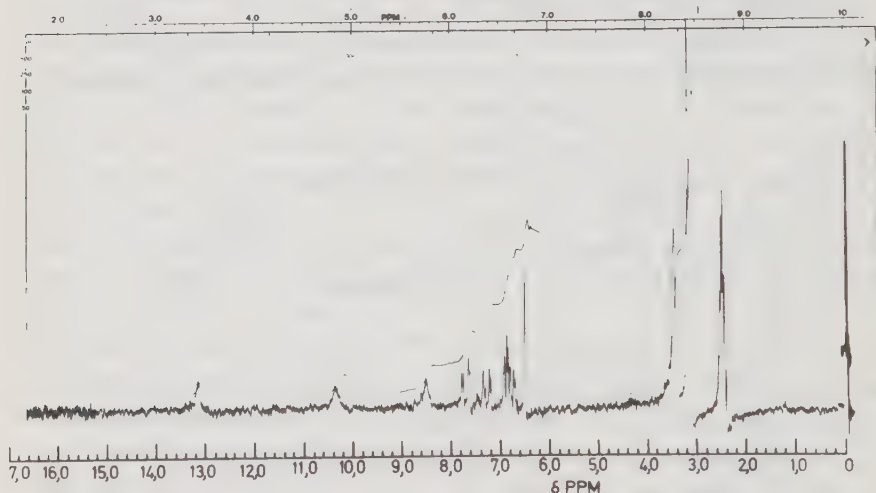
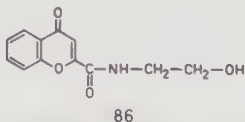


Abb.27: NMR-Spektrum des Piperazinons **85** in DMSO d_6

Die vier Methylenprotonen des Piperazinonrings erscheinen als Singulett bei 3,46 ppm. Das Singulett bei 6,5 ppm entspricht einem Proton und kann dem Vinylproton zugeordnet werden. Zwischen 6,6 und 7,8 ppm liegen die Signale der aromatischen Protonen. Die verbreiterten Banden bei 8,5, 10,5 und 13,2 ppm, die je einem Proton entsprechen, und nach Zugabe von D_2O verschwinden, lassen sich den beiden NH-Protonen bzw. dem OH-Proton zuordnen.

117) N.H.Cromwell, W.R.Watson, J.org.Chemistry 14, 411 (1949)

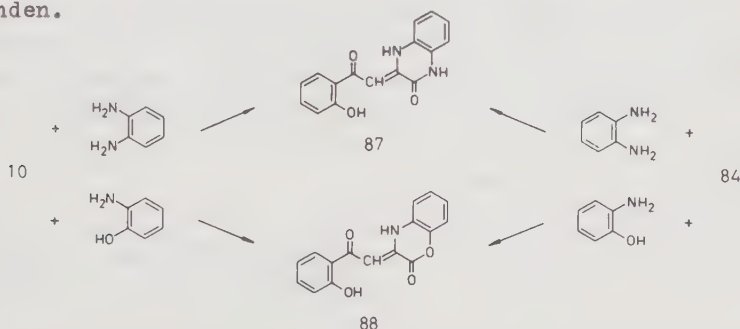
Eine der Umsetzung von Chromoncarbonsäureester mit Äthylen-
diamin entsprechende Reaktion mit Aminoäthanol führte zu
dem bereits beschriebenen N-Hydroxyäthyl-chromoncarbonsäure-
amid **86** ¹¹³⁾.



4.2. Reaktionen mit o-Phenylendiamin und o-Aminophenol

Im Gegensatz zu den Umsetzungen von Chromoncarbonsäureester
mit Äthylendiamin bzw. Aminoäthanol sind bisher keine Reak-
tionen mit o-Phenylendiamin bzw. o-Aminophenol beschrieben
worden. Es war zu erwarten, daß unter Aufspaltung des Pyron-
rings Chinoxalon- bzw. 1,4-Benzoxazinon-Derivate entstehen.

4.2.1. Ich erhitzte **10** mit o-Phenylendiamin in Äthanol
und konnte ein gelbes Reaktionsprodukt isolieren, das
sich aus Eisessig umkristallisieren ließ. Wie Farbe, Spek-
tren und Analysen bestätigen, ist wie erwartet bei der Umset-
zung das 3-(o-Hydroxyphenacyliden)-2-chinoxalon (**87**) ent-
standen.



Das UV-Spektrum der Verbindung **87** zeigt zwei Haupt-Maxima
bei 426 und 450 nm, was auch bei vergleichbaren Chinoxalonen
beobachtet wird (s.S.65). Für die Formulierung als Chinoxa-
lon **87** spricht auch das IR-Spektrum; es weist Banden bei
1690 bzw. 1620/cm auf, die der Amidcarbonylgruppe bzw. der
chelatisierten Carbonylgruppe des ungesättigten Ketons ent-

sprechen.

Infolge der geringen Löslichkeit der Verbindung, selbst in Trifluoressigsäure, konnte kein befriedigendes NMR-Spektrum aufgenommen werden. Dem Spektrum läßt sich jedoch entnehmen, daß das Molekül keine Methylenprotonen besitzt, was für eine Formulierung nach **87** spricht.

4.2.2. Bei der Reaktion von Chromoncarbonsäureester mit o-Aminophenol ist in entsprechender Weise das 1,4-Benz-oxazinon-Derivat **88** entstanden.

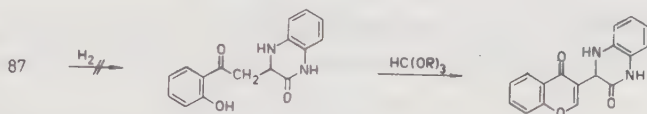
Das UV-Spektrum ($\lambda_{\max} = 428 \text{ nm}$) sowie das IR-Spektrum mit einer für die Lactongruppe charakteristischen Bande bei $1770/\text{cm}$ stimmen mit der Formulierung nach **88** überein. Für ein NMR-Spektrum war die Verbindung zu wenig löslich.

Ich versuchte deshalb, die Strukturen sowohl des Benzoxazinons **88** als auch des Chinoxalons **87** noch auf anderem Weg zu beweisen, indem ich o-Hydroxybenzoylbrenztraubensäureester (**84**) mit o-Aminophenol bzw. o-Phenylendiamin umsetzte.

Die jeweils isolierten Reaktionsprodukte erwiesen sich als identisch mit den aus Chromoncarbonsäureester hergestellten Verbindungen **88** bzw. **87**.

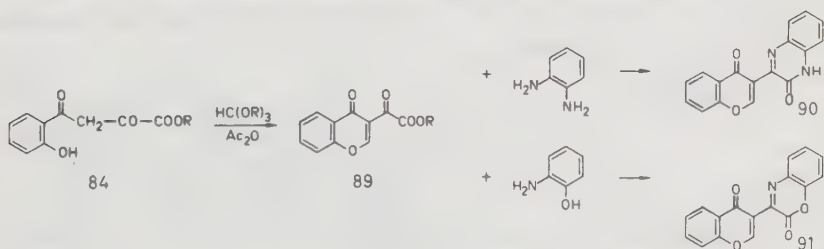
5. Darstellung und Umsetzungen von Chromon-3-glyoxylsäure- ester (89)

Es sollte versucht werden, die Verbindungen **87** bzw. **88** katalytisch zu hydrieren und die möglicherweise entstehenden ω -substituierten Acetophenon-Derivate mit Orthoameisensäuretriäthylester in einer Claisen-Reaktion¹¹⁸⁾ zu Chromonen umzusetzen, die in 3-Stellung durch die entsprechenden Heterocyklen substituiert sind.



Dieser Weg führte jedoch nicht zu dem gewünschten Ziel, da sich sowohl das Chinoxalon **87** als auch das Benzoxazinon **88** unter Normalbedingungen weder mit Pd/Kohle in Dioxan noch mit Pt/Kohle in Eisessig hydrieren ließen. In beiden Fällen erhielt ich nach Einengen des Lösungsmittels die Ausgangsprodukte zurück.

Ich versuchte deshalb den umgekehrten Weg, zuerst durch Reaktion von o-Hydroxybenzoylbrenztraubensäureester mit Orthoameisensäureester den Pyronring unter Bildung des Chromon-3-glyoxylsäureesters **89** zu schließen und anschließend mit o-Phenylendiamin bzw. o-Aminophenol umzusetzen.



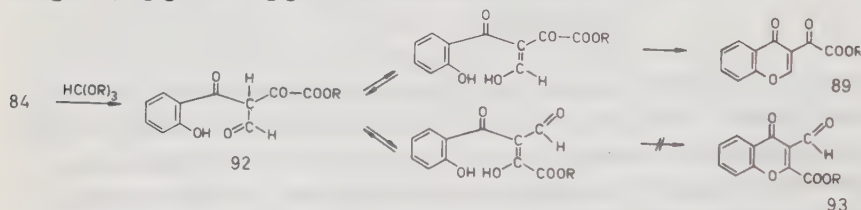
118) Die zuerst von Claisen¹¹⁹⁾ beschriebene Methode zur Formylierung aktiver Methylenverbindungen wurde von Jones und Mitarb.³⁶⁾ sowie von Eiden und Haverland¹²⁰⁾ zur Darstellung von in 2-Stellung unsubstituierten 3-Acylchromonen benutzt.

5.1. Darstellung von Chromon-3-glyoxylsäureesters (89)

Nach der Methode von Claisen - Erhitzen der aktiven Methylenverbindung mit Orthoameisensäuretriäthylester in Acetanhydrid - setzte ich o-Hydroxybenzoylbrenztraubensäureester um und erhielt nach Abdestillieren des Lösungsmittels ein farbloses Reaktionsprodukt, das aus Ligroin umkristallisiert werden konnte. Die Analysen passen auf die Summenformel



Es war denkbar, daß bei der Reaktion zwei isomere Verbindungen (89 bzw. 93) entstehen können.



Das Formylderivat 92 kann einerseits zum Chromon-3-glyoxylsäureester (89) oder andererseits zum 3-Formyl-chromon-2-carbonsäureester (93) reagieren.

Das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes (Abb. 28) zeigt je eine Carbonylbande bei 1750, 1700 sowie 1670/cm, die einer Ester-carbonylgruppe, einem $\alpha - \beta$ - ungesättigten Keton bzw.

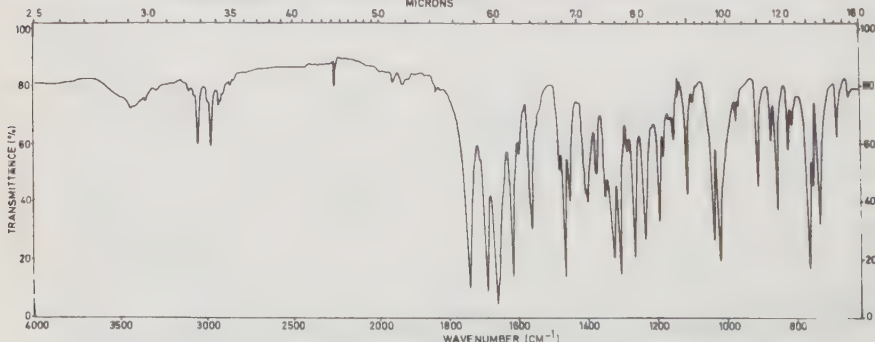


Abb.28: IR-Spektrum der Verbindung 89 in KBr

119) L.Claisen, Ber.dtsch.chem.Ges. 26,2730 (1893)

120) F.Eiden, H.Haverland, Arch.Pharmaz. 300,806 (1967)

einer Pyroncarbonylgruppe zugeordnet werden können. Im Bereich der für Aldehyde typischen CH-Valenzschwingungen (2900 - 2700/cm) wird keine Bande registriert, so daß die Bildung des Formylderivates **93** ausgeschlossen werden kann, was auch durch das NMR-Spektrum (Abb. 29) bestätigt wird.

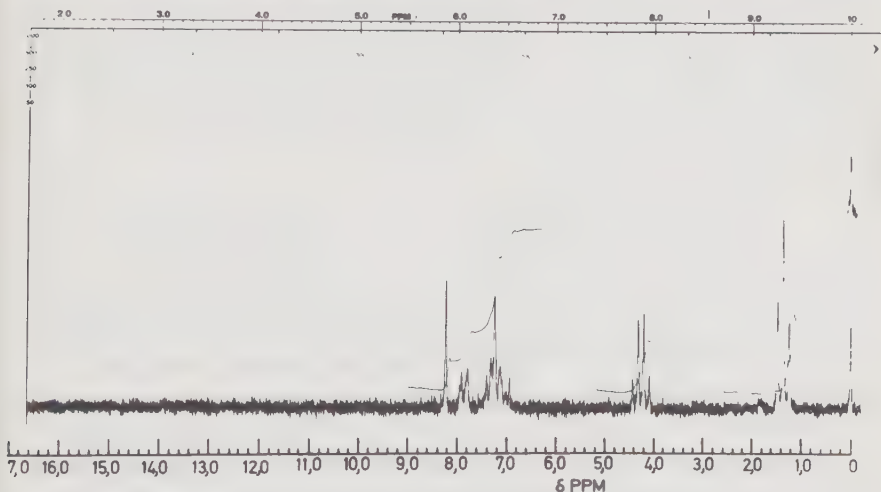


Abb.29: NMR-Spektrum der Verbindung **89** in CDCl_3

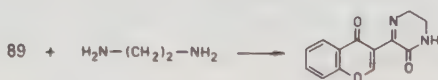
Das bei 1,35 ppm erscheinende Triplett sowie das Quadruplett bei 4,25 ppm entsprechen den drei bzw. zwei Protonen der Estergruppe. Zwischen 7,0 und 7,7 ppm werden drei der vier aromatischen Protonen als Multiplett registriert; das Proton am C_5 erscheint als Doppeldublett bei 7,85 ppm. Schließlich kann das Singulett bei 8,25 ppm dem Proton am C_2 zugeordnet werden. Für ein aldehydisches Proton hätte man ein Singulett bei etwa 10 ppm erwarten können. Damit war erwiesen, daß bei der Reaktion von o-Hydroxybenzoylbrenztraubensäureester mit Orthoameisensäureester der Chromon-3-glyoxylsäureester (**89**) entstanden war.

5.2. Reaktionen mit Äthylendiamin, o-Phenylendiamin bzw. o-Aminophenol

Ich setzte nun mit dem Ziel, in 3-Stellung durch Heterocyclen substituierte Chromone herzustellen, Chromon-3-glyoxylsäureester sowohl mit Äthylendiamin als auch mit o-Phenylendiamin bzw. o-Aminophenol in Äthanol um. Die Reaktionsprodukte fielen meistens schon während der Umsetzung aus.

5.2.1. Nach der Umsetzung von Chromon-3-glyoxylsäureester mit Äthylendiamin erhielt ich ein fast farbloses Reaktionsprodukt (Schmp. 232°), das jedoch aus den üblichen Lösungsmitteln nicht umkristallisiert werden konnte. Die Substanz löste sich zwar in heißem Dimethylsulfoxid, fiel jedoch weder beim Erkalten aus, noch konnte sie durch Zusatz von Wasser oder Alkohol ausgefällt werden.

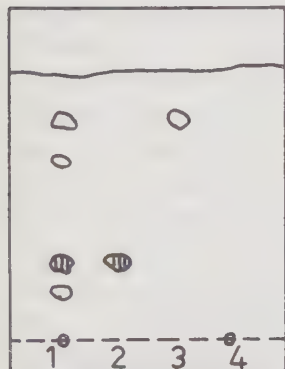
Da das Reaktionsprodukt nicht gereinigt werden konnte, lassen die Analysen keinen Schluß auf eine Formel zu. Das IR-Spektrum mit Carbonylbanden bei 1710 und 1665/cm deutet jedoch darauf hin, daß bei der Reaktion der Pyronring intakt geblieben ist und sich ein Pyrazinon-Derivat gebildet hat.



5.2.2. Bei der Reaktion von Chromon-3-glyoxylsäureester mit o-Phenylendiamin war - wie ein Dünnschichtchromatogramm (Abb. 30) zeigt - eine Reihe von Produkten entstanden, von denen ich eines in reiner Form isolieren und aufklären konnte. Diese aus Äthanol umkristallisierte, gelbe Verbindung besitzt den Analysen zufolge die Zusammensetzung $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ und ist aus **89** und o-Phenylendiamin unter Abspaltung von je einem Äquivalent Wasser und Alkohol entstanden.

Im IR-Spektrum der Verbindung sind zwei der drei Carbonylbanden des Chromon-3-glyoxylsäureesters, nämlich die bei

1750 und 1700/cm, verschwunden; dafür erscheint eine Bande bei 1688/cm, die einer Amidcarbonylgruppe zugeordnet werden kann. Das Pyroncarbonyl erscheint unverändert bei 1665/cm, wodurch ausgeschlossen werden kann, daß o-Phenylendiamin mit Chromon-3-glyoxylsäureester unter Aufspaltung des Pyronrings reagiert hat. Offensichtlich hatte sich also das gewünschte 3-Chromonyl-chinoxalon **90** gebildet. (Formel s.S.75)



Dünnschichtchromatogramm der Reaktionsprodukte aus **89** und o-Phenylendiamin; Fließmittel: Toluol/Äthylacetat/Eisessig 10:3:1

- 1 : Rohprodukt
- 2 : gereinigtes Produkt
- 3 : Chromon-3-glyoxylsäureester
- 4 : o-Phenylendiamin

Abb. 30: Dünnschichtchromatogramm

Mit der Formulierung nach **90** stimmt auch das NMR-Spektrum überein, das im Bereich der aromatischen Protonen ein Multiplett zwischen 7,4 und 8,6 ppm zeigt und außerdem ein Doppel-dublett bei 8,75 ppm, das dem Proton am C₅ entspricht. Das UV-Spektrum (Abb. 31) weist zwei Maxima bei 425 bzw. 450 nm auf. Wie ein Vergleich mit den Spektren des Chromons bzw. Chromon-3-glyoxylsäureesters zeigt, stimmt das Maximum bei 300 nm mit der Absorption der Vergleichssubstanzen überein, was auf das Vorliegen des Chromon-Systems hindeutet.

5.2.3. In entsprechender Weise wie o-Phenylendiamin reagiert auch o-Aminophenol mit Chromon-3-glyoxylsäureester. Die Analysen und Spektren des Reaktionsproduktes passen auf eine Formulierung als 3-Chromonyl-1,4-benzoxazinon **91**. So erscheint im IR-Spektrum bei 1750/cm eine für 6-Ring-Lactone charakteristische Bande. Das UV-Spektrum ist durch ein Maximum bei 300 nm und Schultern bei 335 bzw. 400 nm gekennzeichnet (Abb.31).

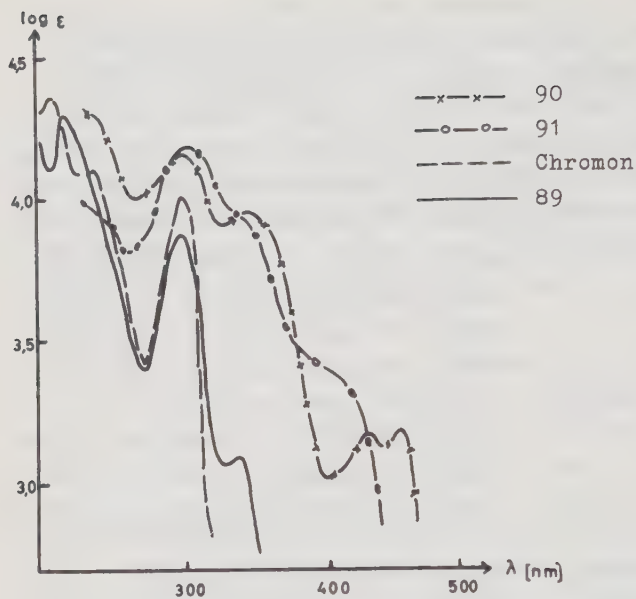


Abb.31: UV-Spektren des Chinoxalons 90, des Benzoxazinons 91 (beide in Eisessig) sowie von Chromon und Chromon-3-glyoxylsäureester (89) (beide in Methanol)

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Darstellungen von Pyrido[1,2-a]pyrazin-Derivaten berichtet.

Veranlaßt durch eine Arbeit von Schwab (1956), habe ich 4-Pyroncarbonsäurederivate mit 1,2-Diaminen umgesetzt und festgestellt, daß Reaktionen mit Äthylendiamin zu Tetrahydro-pyrido[1,2-a]pyrazinonen führen. Dabei wurden in der Literatur beschriebene Methoden zur Darstellung der entsprechenden Pyrido[1,2-a]pyrazin-6-carbonsäure aus Chelidonsäure nachgeprüft; sie waren in einem Fall reproduzierbar (Garkusa 1965).

Bei Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen entstehen unter gleichzeitiger Decarboxylierung den Pyridinyliden-Verbindungen vergleichbare Kondensationsprodukte.

Es gelang mir, aus 6-Phenyl-4-pyron-2-carbonsäureäthylester entsprechende 6-Phenylderivate herzustellen.

Im Gegensatz zu den Reaktionen mit Äthylendiamin führen Umsetzungen mit o-Phenylendiamin nicht - wie erwartet - zu Pyrido[1,2-a]chinoxalonen, sondern unter Aufspaltung des Pyronrings zu 3-substituierten Chinoxalonen-(2). Mit o-Aminophenol entstanden entsprechende 1,4-Benzoxazinone. Vergleichbare Verbindungen konnten aus Chromon-2-carbonsäureäthylester dargestellt werden.

Ohne Aufspaltung des Chromonrings verliefen dagegen Reaktionen von Chromon-3-glyoxylsäureäthylester mit o-Phenylendiamin bzw. o-Aminophenol unter Bildung von Chromonen, die in 3-Stellung durch entsprechende Heterocyclen substituiert sind.

Die Darstellung des Chromon-3-glyoxylsäureesters wurde beschrieben.

Umsetzungen von 6-Phenyl-pyroncarbonsäureester mit Benzylamin führten u.a. zu Bernsteinsäureamid- bzw. Maleinsäureimid-Derivaten.

UV-, IR-, NMR- und Massenspektren der Verbindungen wurden diskutiert.

P R A K T I S C H E R T E I L

<u>Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils</u>	Seite
Allgemeine Angaben	85
Darstellung von Ausgangsverbindungen	86
8-(Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5(2H)-pyrimidinyliden)-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-pyrazin-1-on (29)	87
2-Acetyl-8-(tetrahydro-2,4,6-trioxo-1,3-diphenyl-5(2H)-pyrimidinyliden)-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1-on (30)	87
2-Acetyl-8-(3,5-dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidinyliden)-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1-on (31)	88
2-Acetyl-1-oxo-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]-pyrazin- $\Delta^{8,\alpha}$ -malodinitril (32a)	88
2-Acetyl-1-oxo- α -cyano-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin- $\Delta^{8,\alpha}$ -essigsäureäthylester (32b)	89
3,3'-(2-Oxotrimethylen)-bis-(2(1H)-chinoxalon) (38)	89
1,5-Dihydro-4-carbäthoxy-2H-1,5-benzodiazepin- $\Delta^{2,\alpha}$ -brenztraubensäureäthylester (41)	90
1-(β -Hydroxyäthyl)-2,6-bis-(β -hydroxyäthylamino-carbonyl)-pyridon-(4) (46)	90
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Pyranyliden-Verbindungen	91
4-(Tetrahydro-2,4,6-trioxo-5(2H)-pyrimidinyliden)-6-phenyl-4H-pyran-2-carbonsäureäthylester (51a)	91
4-(Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5(2H)-pyrimidinyliden)-6-phenyl-4H-pyran-2-carbonsäureäthylester (51b)	91
4-(3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidinyliden)-6-phenyl-4H-pyran-2-carbonsäureäthylester (52)	92
1,3-Dimethyl-5-(2-phenyl-4H-pyran-4-yliden)-barbitursäure (54)	92
6-Phenyl-4-pyron-2-carboxamid (59a)	93
N-Methyl-6-phenyl-4-pyron-2-carboxamid (59b)	93
N-Äthyl-6-phenyl-4-pyron-2-carboxamid (59c)	93
N-Benzyl-3-benzylamino-bernsteinsäurediamid (64)	94

1-Benzyl-3-benzylamino-maleinsäureimid (65)	94
N,1-Dibenzyl-4-oxo-6-phenyl-1,4-dihydropyridin-2-carboxamid (60, R=Benzyl)	95
N,1-Dibenzyl-4-(tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-(2H)-pyrimidinyliden)-6-phenyl-1,4-dihydropyridin-2-carboxamid (68)	96
6-Phenyl-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1-on (69)	96
8-(Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5(2H)-pyrimidinyliden)-6-phenyl-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido-[1,2-a]pyrazin-1-on (72)	97
Umsetzungsprodukt aus 51b und o-Phenylendiamin	97
Chromon-3-glyoxylsäureäthylester (89)	98
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Chinoxalonen und Benzoxazinonen	98
3-(2,4-Dioxo-4-phenyl-1-butyliden)-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalon (74)	99
3-(2-Oxo-4-phenyl-3-butenyliden)-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalon (78)	99
3-(3,4-Dibromo-2-oxo-4-phenyl-butyliden)-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalon (80)	99
3-(o-Hydroxy-phenacyliden)-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalon (87)	100
3-(3-Chromonyl)-2(1H)-chinoxalon (90)	100
3-(2-Oxo-4-phenyl-3-butenyliden)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-on (82)	101
3-(o-Hydroxy-phenacyliden)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-on (88)	101
3-(3-Chromonyl)-2H-1,4-benzoxazin-2-on (91)	101

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Linström- und Opfer-Schaum-Gerät (nicht korr.)

UV-Spektren: Zeiss-Photometer M 4 Q II (in den angegebenen Lösungsmitteln)

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 221 und 237

NMR-Spektren: Varian-Gerät A 60 A (Tetramethylsilan als innerer Standard in den angegebenen Lösungsmitteln). Die chemische Verschiebung wird in ppm nach der δ -Skala angegeben.

Massen-Spektren: Varian-Gerät M 66, T04-Ionenquelle, Ionisationsspannung 70 eV

Molekulargewichte: Mechrolab Vapor Pressure Osmometer 301 A (in den angegebenen Lösungsmitteln)

Dünnschichtchromatogramme: Kieselgel GF₂₅₄ der Fa.E.Merck als Sorbens (Entwicklung in den angegebenen Fließmitteln)

Die Ausbeuteberechnungen beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

Herrn Dr.K.Rehse, Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin, und Herrn Dr. Förster, Organisch-Chemisches Institut der Freien Universität Berlin, danke ich für die Aufnahme von NMR- bzw. Massenspektren

Darstellung von Ausgangsverbindungen

Acetondioxalsäurediäthylester (**35**) nach²⁴⁾

Chelidonsäurediäthylester (**11**): durch Kochen von **35** in Toluol unter Zugabe einiger Tropfen Schwefelsäure

6-Phenyl-4-pyron-2-carbonsäureäthylester (**12**) nach²⁷⁾*. Als Zwischenprodukte fallen an

Benzylidenacetonoxalsäureäthylester (**76**) und das

Dibrom-Derivat **77**

2-Phenyl-4-pyron: durch Verseifen und Decarboxylieren von **12**²⁷⁾

o-Hydroxybenzoylbrenztraubensäureäthylester (**84**) nach¹²¹⁾

Chromon-2-carbonsäureäthylester (**10**): durch Kochen von **84** in Toluol mit wenig Schwefelsäure

Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-6-carbonsäure (**17**) nach⁵⁷⁾

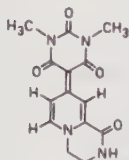
Tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazinon (**22**):

durch Decarboxylierung von **17** in siedendem Chinolin

* Die Verbindung **12** muß sorgfältig gereinigt werden, da Spuren des zur Entbromierung (von **77**) erforderlichen Kaliumacetats bei Umsetzungen von **12** zur Bildung des Kaliumsalzes der Phenylpyroncarbonsäure (Schmp. 296⁰) führen.

121) R.Heywang, St.v.Kostanecki, Ber.dtsch.chem.Ges. 35,2887 (1902)

8-(Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5(2H)-pyrimidinyliden)-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido [1,2-a] pyrazin-1-on (**29**)



gelbe Kristalle

Schmp. $>340^{\circ}$ (Eisessig)

$C_{14}H_{14}N_4O_4$ (302,29)

UV_{max} = 406 nm (Eisessig)

ber.: 55,62% C gef.: 55,43% C

4,66% H 4,88% H

18,53% N 18,21% N

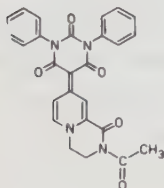
- a) Je 0,05 Mol Lactam **17** und N,N'-Dimethylbarbitursäure werden in 40 ml Acetanhydrid/Eisessig (2:1) drei Stunden rückfließend erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird warm filtriert und die Lösung im Vakuum eingengt. Der sich abscheidende, gelbe Kristallbrei wird mit Methanol ausgekocht und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 42% d.Th.

- b) in entsprechender Weise kann **29** aus dem decarboxylierten Lactam **22** erhalten werden.

Ausbeute: 32% d.Th.

2-Acetyl-8-(tetrahydro-2,4,6-trioxo-1,3-diphenyl-5(2H)-pyrimidinyliden)-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido [1,2-a] pyrazin-1-on (**30**)



gelbe Kristalle

Schmp. $>340^{\circ}$ (Eisessig)

$C_{26}H_{20}N_4O_5$ (468,47)

UV_{max} = 400 nm (Eisessig)

ber.: 66,66% C gef.: 66,33% C

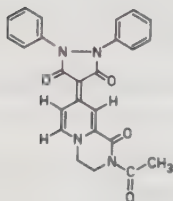
4,30% H 4,36% H

11,96% N 12,08% N

Die Umsetzung von **17** mit N,N'-Diphenylbarbitursäure erfolgt wie bei **29**, Methode a.

Ausbeute: 38% d.Th.

2-Acetyl-8-(3,5-dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidinylden)-
1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido [1,2-a] pyrazin-1-on (31)



gelbe Kristalle

Schmp. 333° (Dioxan)

C₂₅H₂₀N₄O₄ (440,46)

UV_{max} = 394 nm (Eisessig)

ber.: 68,17% C gef.: 68,06% C

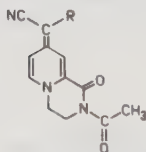
4,57% H 5,14% H

12,72% N 12,71% N

Äquimolare Mengen 17 und 3,5-Dioxo-2,6-diphenylpyrazolidin werden wie oben beschrieben umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird aus Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 35% d.Th.

2-Acetyl-1-oxo-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido [1,2-a] pyrazin-
 $\Delta^{8,\alpha}$ -malodinitril (32a)



a: R = CN

b: R = COOC₂H₅

gelbe Blättchen

Schmp. 300° (Zers.) (Eisessig)

C₁₃H₁₀N₄O₂ (254,25)

UV_{max} = 372 nm (Methanol)

ber.: 61,41% C gef.: 60,68% C

3,96% H 3,88% H

22,03% N 22,02% N

0,01 Mol 17 und 0,02 Mol Malodinitril werden in 40 ml Acetanhydrid/Eisessig zwei Stunden gekocht. Aus dem gelb gefärbten Reaktionsgemisch fallen nach Abfiltrieren gelbe Kristalle aus, die aus Eisessig umkristallisiert werden.

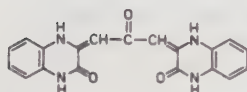
Ausbeute: 20% d.Th.

2-Acetyl-1-oxo- α -cyano-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido [1,2-a]-pyrazin- $\Delta^{3,\alpha}$ -essigsäureäthylester (32 b)

	gelbe Kristalle	
	Schmp. 225° (Methanol)	
	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ (301,30)	
Formel	UV _{max} = 382 nm (Methanol)	
s. bei 32a	ber.: 59,79% C	gef.: 60,52% C
	5,01% H	5,25% H
	13,95% N	13,84% N

Äquimolare Mengen 17 und Cyanessigsäureäthylester werden wie bei 32a beschrieben umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man die Verbindung in 32%iger Ausbeute

3,3'-(2-Oxotrimethylen)-bis-(2(1H)-chinoxalon) (38)



violett schimmernde Blättchen	
Schmp. 293° (Dimethylformamid)	
C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₄ (346,35)	
UV _{max} = 490 u. 510 nm (DMF)	
ber.: 65,89% C	gef.: 65,01% C
4,07% H	4,50% H
16,18% N	16,16% N

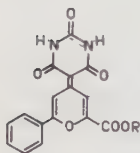
1,8 g Chelidonsäure (0,01 Mol) werden in 100 ml 25%iger Essigsäure warm gelöst. Nach Zugabe von 3,2 g o-Phenylen-diamin (0,03 Mol) färbt sich die Lösung intensiv rot und nach kurzem Sieden fallen rote Flocken aus. Das Reaktionsgemisch wird 90 Minuten rückfließend erhitzt, das Rohprodukt heiß abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausbeute: 66% d.Th.

Allgemeine Vorschrift zu Darstellung der Pyranyliden-Verbindungen **51a** und **b**, **52** und **54**.

Je 0,01 Mol 6-Phenylpyroncarbonsäureester (**12**) und CH-acide Verbindung werden in 10 - 20 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Acetanhydrid/Eisessig 30 - 60 Minuten rückfließend erhitzt, wobei die Reaktionsprodukte meistens schon ausfallen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der schmierige Rückstand mit etwas Äthanol versetzt und gekühlt. Der sich abscheidende Kristallbrei wird scharf abgesaugt und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

4-(Tetrahydro-2,4,6-trioxo-5(2H)-pyrimidinyliden)-6-phenyl-4H-pyran-2-carbonsäureäthylester (**51a**)



orange-rote Kristalle

Schmp. 300° (Zers.) (Eisessig)

$C_{18}H_{14}N_2O_6$ (354,35)

$UV_{max} = 418 \text{ nm}$ (Eisessig)

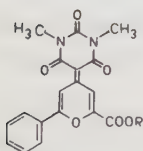
ber.: 61,02% C gef.: 60,78% C

3,95% H 4,25% H

7,91% N 7,85% N

Ausbeute: 76% d.Th.

4-(Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5(2H)-pyrimidinyliden)-6-phenyl-4H-pyran-2-carbonsäureäthylester (**51b**)



zitronengelbe Kristalle

Schmp. 224° (Eisessig)

$C_{20}H_{18}N_2O_6$ (382,38)

$UV_{max} = 412 \text{ nm}$ (Eisessig)

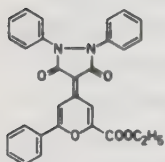
ber.: 62,82% C gef.: 62,58% C

4,74% H 4,62% H

7,32% N 7,25% N

Ausbeute: 81% d.Th.

4-(3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidinyliden)-6-phenyl-4H-pyran-2-carbonsäureäthylester (52)



rote Nadeln

Schmp. 229-30° (Äthanol)

$C_{29}H_{22}N_2O_5$ (478,51)

$UV_{max} = 412 \text{ nm}$ (Eisessig)

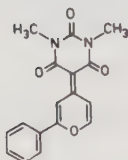
ber.: 72,80% C gef.: 72,64% C

4,60% H 4,66% H

5,86% N 5,79% N

Ausbeute: unter 5% d.Th.

1,3-Dimethyl-5-(2-phenyl-4H-pyran-4-yliden)-barbitursäure (54)



gelbe Nadeln

Schmp. 209-10° (Äthanol)

$C_{17}H_{14}N_2O_4$ (310,32)

$UV_{max} = 404 \text{ nm}$ (Eisessig)

ber.: 65,80% C gef.: 65,81% C

4,54% H 4,55% H

9,02% N 8,99% N

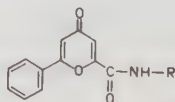
Molekulargew. 301 (Chloroform)

2-Phenyl-4-pyron und N,N'-Dimethylbarbitursäure werden wie oben beschrieben umgesetzt.

Ausbeute: 59% d.Th.

Darstellung der 6-Phenyl-4-pyron-2-carbonsäureamide

59,a, b u. c



a: R = H

b = CH₃

c: = C₂H₅

6-Phenyl-4-pyron-2-carboxamid (59 a)

farblose Kristalle	ber.: 66,97% C	gef.: 66,96% C
Schmp. 248° (Äthanol)	4,21% H	4,40% H
C ₁₂ H ₉ NO ₃ (215,21)	6,51% N	6,17% N
UV _{max} = 280 nm (Methanol)		

Eine warme Lösung von 0,005 Mol **12** in 50 ml Äthanol wird mit 30 ml einer 10%igen Ammoniaklösung versetzt, wobei sofort nach Zugabe des Amins ein farbloses Produkt ausfällt. Zur vollständigen Umsetzung wird eine Stunde rückfließend erhitzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Aus Äthanol wird umkristallisiert. Ausbeute: 60% d.Th.

N-Methyl-6-phenyl-4-pyron-2-carboxamid (59 b)

farblose Kristalle	ber.: 68,11% C	gef.: 68,35% C
Schmp. 184° (Wasser)	4,83% C	4,49% H
C ₁₃ H ₁₁ NO ₃ (229,24)	6,11% N	5,91% N
UV _{max} = 278 nm (Methanol) Molekulargew. 229 (Aceton)		

Zu einer warmen Lösung von 0,01 Mol **12** in 20 ml Äthanol werden 0,01 Mol (=1,8 g) einer 33%igen äthanolischen Methylaminlösung gegeben. Das Gemisch wird in der Hitze mit 10 Tropfen Eisessig versetzt und zwei Stunden gekocht, danach im Vakuum eingeengt und gekühlt. Der abgesaugte Niederschlag wird zuerst aus Äthanol/Wasser, dann aus Wasser umkristallisiert.

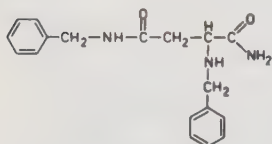
Ausbeute: 39% d.Th.

N-Äthyl-6-phenyl-4-pyron-2-carboxamid (59 c)

farblose Kristalle	ber.: 69,13% C	gef.: 68,94% C
Schmp. 160° (Wasser)	5,38% H	5,64% H
C ₁₄ H ₁₃ NO ₃ (243,26)	5,76% N	5,86% N
UV _{max} = 276 nm (Methanol); Molekulargew. 242 (Aceton)		

12 und Äthylamin werden entsprechend der bei **59 b** beschriebenen Methode umgesetzt. Ausbeute: 45% d.Th.

N-Benzyl-3-benzylamino-bernsteinsäurediamid (64)



farblose, glänzende Prismen

Schmp. 166° (Äthanol)

$C_{18}H_{21}N_3O_2$ (311,39)

UV_{max} = 252, 258 und 263 nm
(Methanol)

ber.: 69,43% C gef.: 69,33% C

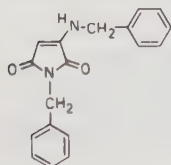
6,79% H 6,67% H

13,49% N 13,62% N

Molekulargew. 311 (Massenspektrum)

12 und frisch destilliertes Benzylamin werden im Mol-Verhältnis 1:10 in Äthanol 5 Stunden gekocht. Die äthanolische Lösung wird am Umlaufverdampfer eingengt und gekühlt. Das auskristallisierende Reaktionsprodukt wird mit wenig Äthanol gewaschen und daraus umkristallisiert.

1-Benzyl-3-benzylamino-maleinsäureimid (65)



gelbe Nadeln

Schmp. 160-61° (Äthanol)

$C_{18}H_{16}N_2O_2$ (292,34)

UV_{max} = 365 nm (Äthanol)

ber.: 73,95% C gef.: 73,85% C

5,51% H 5,86% H

9,58% N 9,57% N

Molekulargew. 292 (Massenspektrum)

- a) **12** und Benzylamin werden im Verhältnis 1:4 in 10 ml Äthanol unter Zusatz von 5 Tropfen HCl (10%) 4 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach Erkalten des Gemisches fällt ein gelbes Produkt aus, das aus Äthanol umkristallisiert wird.

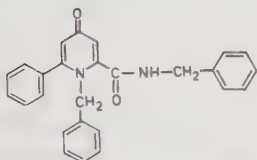
Ausbeute: 48% d.Th.

- b) Unter Rühren werden zu einer warmen Lösung von 0,01 Mol **12** 0,01 Mol Benzylamin und anschließend 0,01 Mol Natrium gegeben, worauf sich sofort ein gelber Niederschlag

bildet. Nach 2stündigem Kochen wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Äthanol gewaschen, bis es fast farblos ist. Nach Umkristallisieren aus n-Propanol erhält man das Natriumsalz der Phenylpyroncarbonsäure (Schmp. 295°)

Mutterlauge und Waschflüssigkeit werden vereinigt und mit 10%iger Essigsäure angesäuert. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert (Schmp. 160° = 65).

N,1-Dibenzyl-4-oxo-6-phenyl-1,4-dihydropyridin-2-carboxamid
(60 ,R = benzyl)



orange-rote Blättchen

Schmp. 246° (Äthanol)

C₂₆H₂₂N₂O₂ (394,47)

UV_{max} = 450 nm (Methanol)

ber.: 79,16% C gef.: 79,76% C

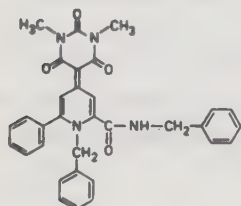
5,62% H 5,39% H

7,10% N 7,15% N

Molekulargew. 391 (Chloroform)

0,01 Mol 12 werden in 20 ml Äthanol warm gelöst, mit 0,02 Mol Benzylamin und in der Siedehitze mit 2 ml Eisessig versetzt. Die sich rasch dunkel färbende Lösung wird 1 Stunde gekocht, am Umlaufverdampfer eingeengt und gekühlt. Der mit sehr geringer Ausbeute anfallende Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

N,1-Dibenzyl-4-(tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5(2H)-pyrimidinyliden)-6-phenyl-1,4-dihydropyridin-2-carboxamid(68)



hellgelbe Kristalle

Schmp. 240-44° (Äthanol)

C₃₂H₂₈N₄O₄ (532,60)

UV_{max} = 396 nm (Eisessig)

ber.: 72,16% C gef.: 72,38% C

5,30% H 5,13% H

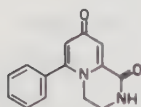
10,50% N 10,46% N

Molekulargew. 515 (Chloroform)

0,005 Mol **51b** werden mit 0,05 Mol Benzylamin in 30 ml Äthanol 5 Stunden gekocht. Das aus dem gekühlten Reaktionsgemisch ausfallende, gelbe Produkt wird mit Äthanol gewaschen und daraus umkristallisiert.

Ausbeute: 30% d.Th.

6-Phenyl-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1-on (69)



fast farblose Kristalle

Schmp. 300° (Chloroform)

C₁₄H₁₂N₂O₂ (240,26)

UV_{max} = 276 nm (Methanol)

ber.: 69,99% C gef.: 69,25% C

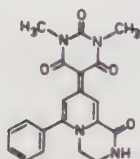
5,03% H 5,19% H

11,66% N 11,91% N

0,005 Mol **12** und 0,02 Mol Äthylendiamin werden in 50 ml Eisessig 3 Stunden gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird eine grüne Schmiere erhalten, die mit Chloroform ausgekocht wird. Aus dieser Lösung scheiden sich nach längerem Stehen im Kühlschrank schwach rot gefärbte Kristalle ab, die aus Chloroform umkristallisiert werden.

Ausbeute: weniger als 10% d.Th.

8-(Tetrahydro-1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5(2H)-pyrimidinyliden)-6-phenyl-1,3,4,8-tetrahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrazin-1-on (72)



gelbe Kristalle

Schmp. 348° (Eisessig)

C₂₀H₁₈N₄O₄ (378,39)

UV_{max} = 403 nm (Methanol)

ber.: 63,48% C gef.: 63,28% C

4,79% H 4,62% H

14,81% N 14,66% N

0,005 Mol **51b** werden in 50 ml Äthanol erwärmt und mit 0,01 Mol Äthylendiamin sowie 5 ml Eisessig versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden rückfließend erhitzt, danach eingengt und gekühlt. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Die Verbindung ist sehr hygroskopisch.

Ausbeute: 55% d.Th.

Umsetzungsprodukt aus **51b** und o-Phenylendiamin

51b und o-Phenylendiamin werden im Verhältnis 1:2 zehn Stunden in Äthanol gekocht. Nach Erkalten des Gemisches fällt eine gelb-braune Substanz aus, die aus Äthanol umkristallisiert wird.

gelbe Kristalle

Schmp. 175° (Äthanol)

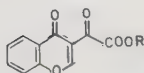
UV_{max} = 300 und 418 nm (Methanol)

gef.: 58,94% C

6,07% H

19,21% N

Chromon-3-glyoxylsäureäthylester (89)



farblose Nadeln

Schmp. 121° (Ligroin)

C₁₃H₁₀O₅ (246,22)

UV_{max} = 300 nm (Methanol)

ber.: 63,41% C gef.: 63,22% C

4,09% H 4,42% H

Molekulargew. 254 (Chloroform)

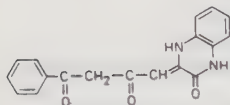
Zu einer Mischung von je 0,002 Mol Orthoameisensäuretriäthylester und Acetanhydrid werden 0,001 Mol o-Hydroxybenzoylbrenztraubensäureäthylester gegeben und Reaktionsgemisch wird 6 Stunden im Ölbad auf 100° erhitzt. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und erhält ein Öl, das beim Kühlen zu einem Kristallbrei erstarrt. Aus viel Ligroin wird umkristallisiert.

Ausbeute: 55% d.Th.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Chinoxalone 74 ,
78,80,87 u. 90

Äquimolare Mengen α-Ketocarbonsäureester bzw. Pyron- oder Chromoncarbonsäureester und o-Phenylendiamin werden in Äthanol 2 - 3 Stunden rückfließend erhitzt, wobei die Verbindungen meistens schon ausfallen. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der nach Kühlen abgesaugte Niederschlag aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

3-(2,4-Dioxo-4-phenyl-1-butylden)-3,4-dihydro-2(1H)-chin-
oxalon (74)



dunkelrote Kristalle

Schmp. 240° (Eisessig)

C₁₈H₁₄N₂O₃ (306,32)

UV_{max} = 440 und 470 nm (Eisessig)

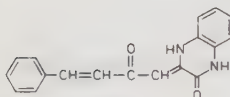
ber.: 70,58% C gef.: 69,84% C

4,61% H 4,61% H

9,14% N 9,10% N

aus 12 in 45%iger Ausbeute

3-(2-Oxo-4-phenyl-3-butenylden)-3,4-dihydro-2(1H)-chin-
oxalon (78)



braunrote Nadeln

Schmp. 256° (Äthylacetat) 123)

C₁₈H₁₄N₂O₂ (290,32)

UV_{max} = 438 nm (Methanol)

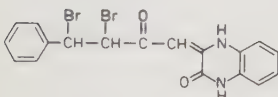
ber.: 74,47% C gef.: 74,56% C

4,86% H 4,83% H

9,65% N 9,67% N

aus 76 in 40%iger Ausbeute

3-(3,4-Dibromo-2-oxo-4-phenyl-butylden)-3,4-dihydro-2(1H)-
chinoxalon (80)



gelbe Nadeln (lichtempfindlich)

Schmp. 160° (Äthanol)

C₁₈H₁₄N₂O₂Br₂ (450,14)

UV_{max} = 410 u. 432 nm (Methanol)

ber.: 48,03% C gef.: 47,88% C

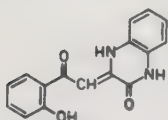
3,13% H 2,89% H

6,22% N 5,80% N

35,50% Br 34,50% Br

aus 77

3-(o-Hydroxy-phenacyliden)-3,4-dihydro-2(1H)-chinoxalonen (87)



gelbe Kristalle

Schmp. 298° (Eisessig)

C₁₆H₁₂N₂O₃ (280,28)

UV_{max} = 426 u. 452 nm (Eisessig)

ber.: 68,56% C gef.: 68,69% C

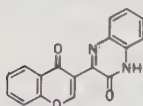
4,31% H 4,27% H

9,99% N 9,97% N

a) aus 10 in 44%iger Ausbeute

b) dasselbe Produkt wird aus 84 erhalten

3-(3-Chromonyl)-2(1H)-chinoxalonen (90)



ockergelbe Kristalle

Schmp. 285° (Äthanol)

C₁₇H₁₀N₂O₃ (290,28)

UV_{max} = 427 u. 452 nm (Eisessig)

ber.: 70,34% C gef.: 69,70% C

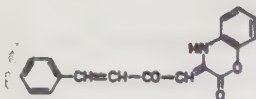
3,47% H 3,69% H

9,65% N 9,62% N

aus 89 in 24%iger Ausbeute

Die Darstellung der Benzoxazinone 82, 88 und 91 erfolgt nach der für Chinoxalone beschriebenen Methode durch entsprechende Umsetzung mit o-Aminophenol.

3-(2-Oxo-4-phenyl-3-butenyliden)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-on (82)



orangefarbene Nadeln

Schmp. 185° (Äthanol)

C₁₈H₁₃NO₃ (291,31)

UV_{max} = 444 nm (Eisessig)

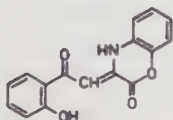
ber.: 74,22% C gef.: 74,24% C

4,49% H 4,45% H

4,81% N 4,81% N

aus 76 in 53%iger Ausbeute

3-(o-Hydroxy-phenacyliden)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-on (88)



gelbe Kristalle

Schmp. 258-59° (Äthanol)

C₁₆H₁₁NO₄ (281,27)

UV_{max} = 426 nm (Eisessig)

ber.: 68,32% C gef.: 67,98% C

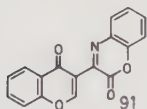
3,94% H 3,78% H

4,98% N 5,06% N

a) aus 10 in 46%iger Ausbeute

b) dieselbe Verbindung auch aus 84

3-(3-Chromonyl)-2H-1,4-benzoxazin-2-on (91)



hellgelbe Kristalle

Schmp. 220° (Eisessig)

C₁₇H₉NO₄ (291,26)

UV_{max} = 340 nm (Eisessig)

ber.: 70,11% C gef.: 69,24% C

3,11% H 3,69% H

4,81% N 4,89% N

aus 89 in 69%iger Ausbeute

Lebenslauf

Am 30. September 1941 wurde ich als Sohn des Apothekers und Diplomchemikers Dr. Erich Beuttenmüller und seiner Ehefrau Toni, geborene Gröble, in Stuttgart geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich in Laichingen/Württ. die Volksschule sowie von 1951 bis 1957 das Progymnasium. Anschließend wechselte ich an das Gymnasium-Knabeninstitut-Wilhelmsdorf über, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Dr. Beckschen Apotheke in Stuttgart-Feuerbach bestand ich 1962 in Stuttgart die Pharmazeutische Vorprüfung. An der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen nahm ich im Sommersemester 1962 das Studium der Pharmazie auf, das ich im Herbst 1965 mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen abschloß.

Im Dezember 1965 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren außer Herrn Prof. Dr. F. Eiden die Herren Professoren und Dozenten H. Auterhoff, R.E. Bader, K.G. Bergner, E. Bünning, E. Graf, A. Grahle, R. Hänsel, M. Hanack, W. Hückel, K. Hummel, G. Kortüm, H. Krüger, K. Mägdefrau, E. Müller, W. Rüdorff, B. Schmidt, W. Zimmermann.

